

活性酸素酸化を応用した連翹成分の構造決定と生合成的変換

著者	瀬谷 和彦
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	180
URL	http://hdl.handle.net/10097/45980

博 士 学 位 論 文

活性酸素酸化を応用した連翹成分の
構造決定と生合成的変換

東 北 大 学 薬 学 部 生 物 薬 品 製 造 学 講 座

瀬 谷 和 彦

目 次

序 論	1
第 1 章 新規な連翹成分の単離とその構造決定	11
第 1 節 連翹成分の単離	11
第 2 節 Rengyol および Isorengyol の構造	13
第 3 節 Suspenol の構造	19
第 4 節 Rengyoside A および B の構造	21
第 5 節 Rengyoside C の構造	23
第 6 節 Salidroside の構造	25
第 2 章 連翹成分の生合成様の変換	28
第 3 章 L-Tyrosine の光増感酸化反応を利用した (−)-Suspenol の エナントチオ選択的合成	36
第 1 節 L-(−)-Tyrosine の光増感酸化反応	36
第 2 節 (−)-Suspenol の合成	43
結 語	45
謝 辞	47
第 4 章 実験の部	48
第 1 節 第 1 章付属実験	48
第 2 節 第 2 章付属実験	60
第 3 節 第 3 章付属実験	66
引用文献	72

序 論

地球上の生命体のエネルギーのほとんどは太陽に由来するものであり、現在に至るまで46億年間この太陽エネルギーの恩恵を受け続けてきた。これら膨大なエネルギーによる光化学反応はアミノ酸、核酸塩基、糖類をひんぱんに生成させ、生物が誕生したのは今から30億年前前であると考えられている。

やがて光合成生物が現れ、地球の酸素濃度がしだいに増加し、オゾン層の形成も進み、太陽からの有害な紫外線がカットされるようになった。生命体は水中から地上へと移り、嫌気性生物は生存し難くなり、酸素の毒性に対して防御機能を備えた好気性生物がとってかわるようになった。

酸素の毒性に対し防御機能を備え、光合成生物によって地球大気に蓄積された酸素分子を電子受容体として利用し、そのために一定量の基質に対し高いエネルギー生産能を獲得した好気性生物は生物進化の上で有利な地位を占めてきたが、酸素分子の中で生活する生物にとって活性酸素の影響は避けることができない宿命でもある。

活性酸素とは安定な基底状態の三重項酸素分子よりも反応性が大きく活性に富むものであり、還元分子種としてスーパーオキシドアニオンラジカル、過酸化水素、ヒドロキシラジカル、および励起分子種としての一重項酸素の4種が代表的なものであるが、他にも生体内での過酸化反応に関与する活性な酸素種としてヒドロペルオキシドラジカルや鉄-酸素錯体のようなものも重要である。

前にも述べたように活性酸素は生体において功罪の作用を合わせ持っている。すなわち活性酸素種は生理的に重要な代謝に寄与し、あるときは生理活性物質の産生をもたらす。また病原菌を殺したりさらには抗癌作用において重要な役割を果たす。例えば、インドールアミン酸素添加酵素（スーパーオキシゲナーゼ）は種々の病態時に炎症局所で50-100倍誘導され、病原体の増殖に必要な必須アミノ酸、tryptophanの供給を阻害し、細胞を死滅させるが、この酵素の活性発現にはスーパーオキシドアニオンラジカルが必要であることが明らかになってきている（Figure 1）¹⁾。一方コントロールされていないランダムな生体組織の酸素酸化は例えば核酸や蛋白質の変性、あるいは脂質の過酸化反応をとおして生体に傷害を与えると考えられる。

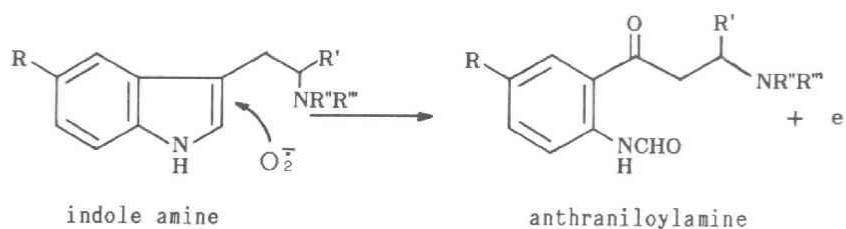


Figure 1

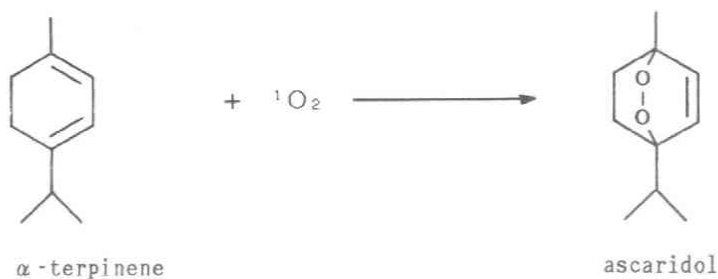
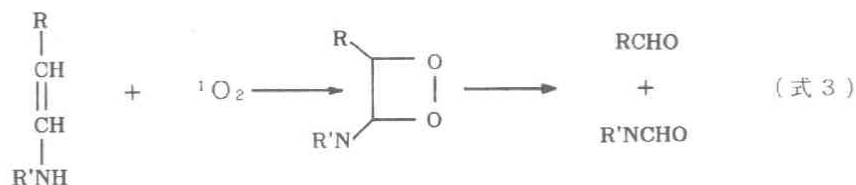
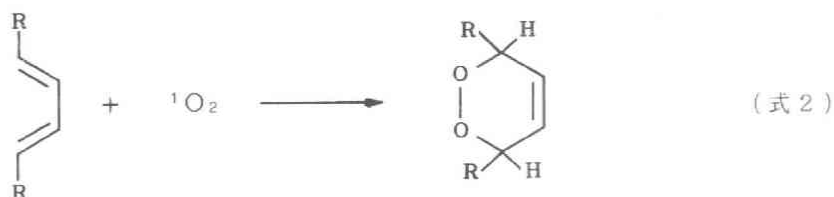


Figure 2

これら活性酸素種の中で一重項酸素は特に生体内ではオレフィンのエン反応によるアリル性ペルオキシドの生成 (式 1), 1,3-ジエンへの Diels-Alder 反応による 1,4-付加 (式 2), あるいはジオキセタン生成反応 (式 3) などに関係しているとされている。特に Chenopodium 属植物における過酸化物質駆虫剤 ascaridol の生成反応は Figure 2 に示したように説明されてい

その他の反応としてフェノール類の酸化や酸化型スルフィドのスルホキシドへの変換などがある。しかし、スーパーオキシドアニオンラジカルやヒドロキシルラジカル、過酸化水素に比べ一重項酸素の場合、特に生体内における独自の検出法の開発が遅れていて、最近になって一重項酸素の緩和過程で生ずる発光現象 (1270 nm) の観測に基づく信頼性の高い検出法が開発されてきてはいるものの³⁾、生体内で果たす一重項酸素の役割はまだはっきりわかっていないのが現状である。



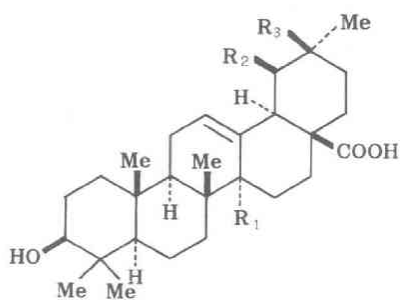
漢薬「連翹」は神農本草経の下品に収載されている重要生薬であり、漢方方剤としては荆芥連翹湯や防風通聖散などに配剤され、利尿、排膿、消腫および解毒などの作用があるとされている。連翹の生薬学的研究は古くから行われていたが、その基原植物については *Forsythia* 属

植物のほか、オトギリソウ (*Hypericum erectum* THUNB.) やトモエソウ (*Hypericum ascyron* LINDLEY) の全草とするなどの諸説があり、統一されていなかった。1957年、村上は連翹と称する中国および本邦市場の生薬の外観形状および内部形態を検討し、これら市場品の基原植物が主としてレンギョウ (*Forsythia suspensa* VAHL.) とシナレンギョウ (*Forsythia viridissima* LINDLEY) の二種であるとする報告を行った⁴⁾。これを契機に基原植物を *Forsythia* 属とする説が主流を占めるようになり、第九改正日本薬局方からレンギョウ、シナレンギョウまたはチョウセンレンギョウ (*Forsythia koreana* NAKAI) の果実と規定、収載されるようになった。

連翹の成分研究も古くから行われていたものの、わずかにレンギョウからの oleanolic acid の単離⁵⁾、チョウセンレンギョウからの phillyrin (forsythin) の単離が報告されているのみであった⁶⁾。しかし、第九改正日本薬局方に連翹が新たに収載されてから本邦におけるレンギョウ、シナレンギョウおよびチョウセンレンギョウの成分研究が盛んに行われるようになった。その結果、これら三種に共通する成分としては betulinic acid, oleanolic acid, ursolic acid のトリテルペノイドおよびフラボノール配糖体の rutin であることが明らかにされた。一方、三種の成分における特徴的な差異はリグナンおよびその配糖体にみることができる。西部らはレンギョウが phillygenin と (+)-pinoresinol およびその配糖体 phillyrin, (+)-pinoresinol β -D-glucopyranoside を含有するが、シナレンギョウはレンギョウにはない arctigenin, matairesinol およびその配糖体 arctiin, matairesinoside を含有し、さらにチョウセンレンギョウがこれら4種のリグナンおよびその配糖体をいずれも併せて含有することを明らかにした^{7,8)}。また、井上らはシナレンギョウからモノテルペン配糖体の forsythid およびその誘導体を単離し、これらがレンギョウおよびチョウセンレンギョウには含まれないことを報告した⁹⁾。以上の経過により、これら三種の区別は外観形状、内部構造の差異に加えて特定成分の存在の有無による方式を採ることもでき、より一層信頼性の高い識別が可能となった (Figure 3)。

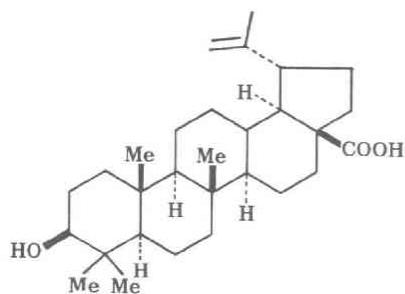
一方、連翹の薬理活性に関する研究も近年行われるようになり、レンギョウ中に抗菌作用¹⁰⁾、子宮筋収縮作用¹¹⁾、c-AMP ホスホジエステラーゼ阻害作用¹²⁾、アデニルシクラーゼ阻害作用¹³⁾、アラキドン酸カスケードにおけるリポキシゲナーゼ阻害作用¹⁴⁾、血圧降下作用¹⁵⁾、強心、利尿作用⁴⁾ など様々な活性が報告されており、それらの活性本体も例えば強心、利尿作用は oleanolic acid, c-AMP ホスホジエステラーゼ阻害作用は (+)-pinoresinol やその配糖体 (+)-pinoresinol β -D-glucoside であるなど次第に明らかにされてきている。

最近、遠藤らは連翹の抗菌性に着目し、レンギョウを起源とする市販生薬の50%エタノールエキスについて *Staphylococcus aureus* に対する抗菌性を指標とした分画を行い、エタノール可溶でエーテル不溶の画分に強い抗菌性を認めたが、この中に抗菌成分として報告されていた phillyrin が含まれないことを見いだした。そこでさらに抗菌成分について検索を行い、レ

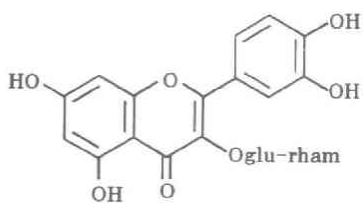


oleanolic acid: $R_1=Me$, $R_2=H$, $R_3=Me$ (A, B, C)

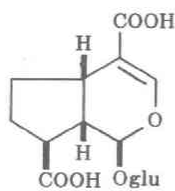
ursolic acid: $R_1=H$, $R_2=Me$, $R_3=H$ (A, B, C)



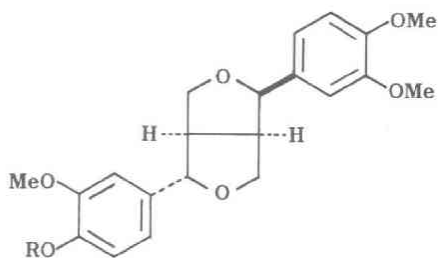
betulinic acid (A, B, C)



rutin (A, B, C)

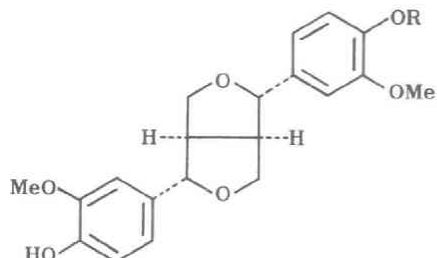


forsythid (B)



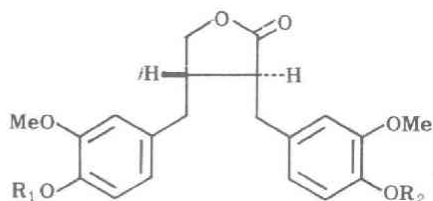
phillygenin: $R=H$ (A, C)

phillyrin: $R=glu$ (A, C)



(+)-pinoresinol: $R=H$ (A, C)

(+)-pinoresinol β -D-glucoside: $R=glu$ (A, C)



arctigenin: $R_1=Me$, $R_2=H$ (B, C)

matairesinol: $R_1=H$, $R_2=H$ (B, C)

arctiin: $R_1=Me$, $R_2=glu$ (B, C)

matairesinoside: $R_1=H$, $R_2=glu$ (B, C)

Figure 3

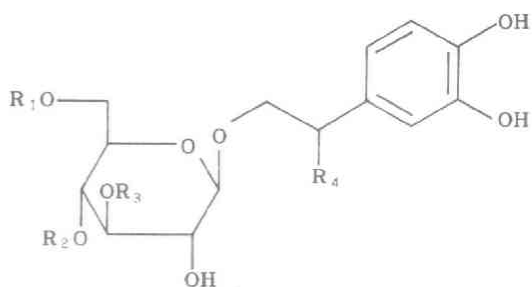
A: isolated from *F. suspensa*

B: isolated from *F. viridissima*

C: isolated from *F. koreana*

ンギョウ果実および葉部の抗菌性を有する画分から forsythoside A (1), C (2), D (3), さらにチョウセンレンギョウの枝部より forsythoside B (4) および既知成分 acteoside (5) を単離し、これらの成分が抗菌活性の本体であることを明らかにした。これらのフェノール配糖体はいずれも *Staphylococcus aureus* に対し、2 mM 以下の濃度で抗菌活性を示した (Figure 4)^{16,17}。

その後、さらにレンギョウ果実のメタノールエキスを含まれる成分が詳細に検索され、天然物としてはめずらしい非芳香族性 C₆-C₂ 単位の子格をもつ新物質 rengyol (6), rengyoxide (7),



- forsythoside A (1): R₁=rham, R₂=caffeoyl, R₃=H, R₄=H
 forsythoside B (4): R₁=api, R₂=caffeoyl, R₃=rham, R₄=H
 forsythoside C (2): R₁=rham, R₂=caffeoyl, R₃=H, R₄=OH
 forsythoside D (3): R₁=rham, R₂=H, R₃=H, R₄=OH
 forsythoside E (9): R₁=rham, R₂=H, R₃=H, R₄=H
 acteoside (5): R₁=H, R₂=caffeoyl, R₃=rham, R₄=H

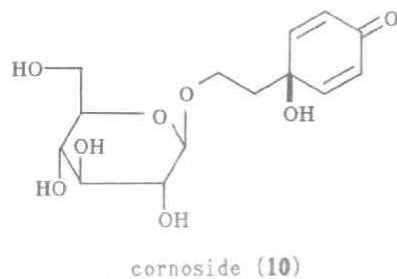
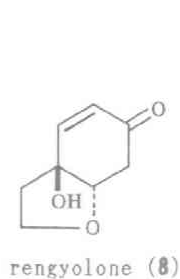
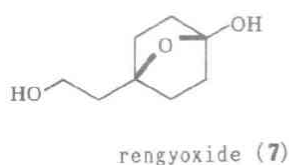
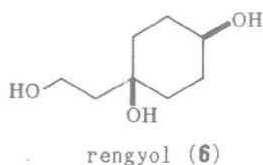
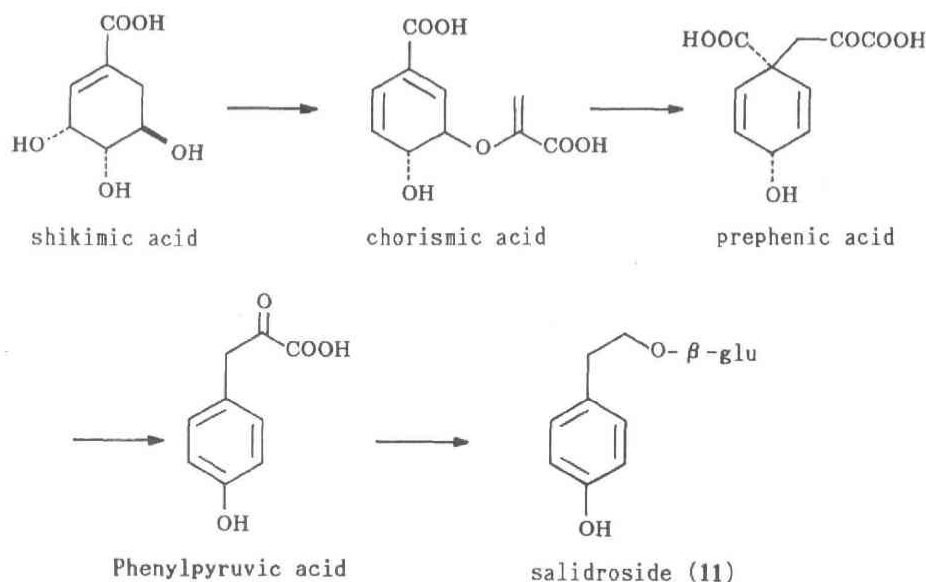


Figure 4

rengyolone (8) および新配糖体 forsythoside E (9) が単離され、構造が決定された。また、同時に既知物質である cornoside (10) の存在も明らかにされた (Figure 4)¹⁸⁾。なお、その後の検討で rengyolone (8) および forsythoside E (9) は *Staphylococcus aureus* に対し、抗菌活性を示すことが明らかにされた (p 46 参照)¹⁹⁾。

筆者はこれらの C₆-C₂ 型化合物が生体内において shikimic acid を起源とする phenylpyruvic acid から誘導されるものと推定した。Shikimic acid から phenylpyruvic acid への生合成反応はすでに研究されており、Scheme 2 に示すような経路が支持されている²⁰⁾。



Scheme 2

この phenylpyruvic acid から *Salix* 属をはじめ、種々の植物から単離されている salidroside (11) へ誘導されるものと考えられる²¹⁾。したがって、rengyol (6), rengyoxide (7) および rengyolone (8) は Scheme 3 に示すような経路で生合成されるものと考えられたが、もっとも重要な前駆体 salidroside (11) がまだレンギョウ中に見出されていないことや C₆-C₂ 型骨格をもつ成分の生合成に新たな知見を与える未知成分の発見も期待されたのでより詳細にレンギョウ果実についてその成分探索を行ったところ、予期したとおりに salidroside (11) の存在を明らかにすることができ、さらに微量ながら、C₆-C₂ 型骨格をもつ新規天然物 isorengyol (12), suspenol (13) および配糖体 rengyoside A (14), B (15), C (16) を単離し、合成手段をも含めてそれらの構造を決定することができたので (Figure 5)²²⁻²⁴⁾、これらの詳細を第 1 章に述べる。

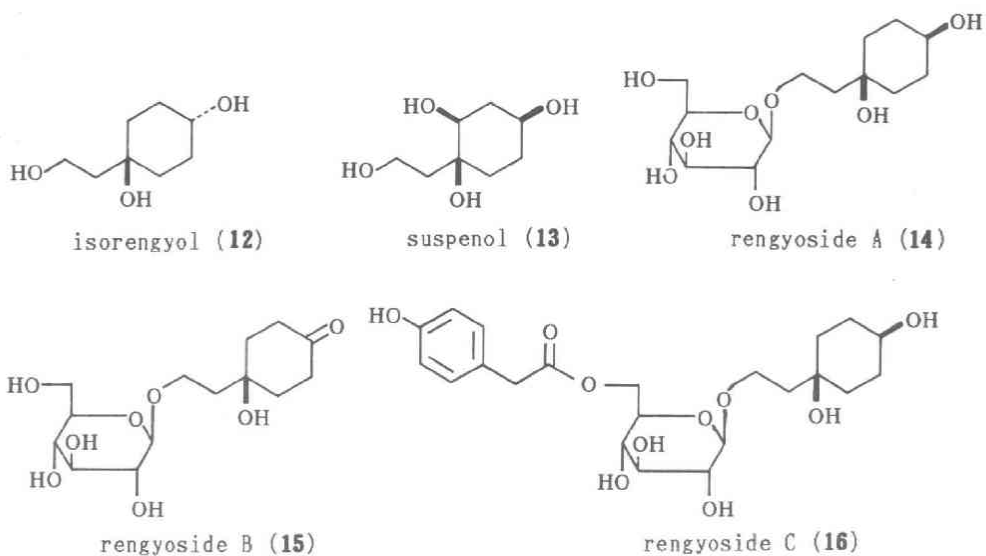
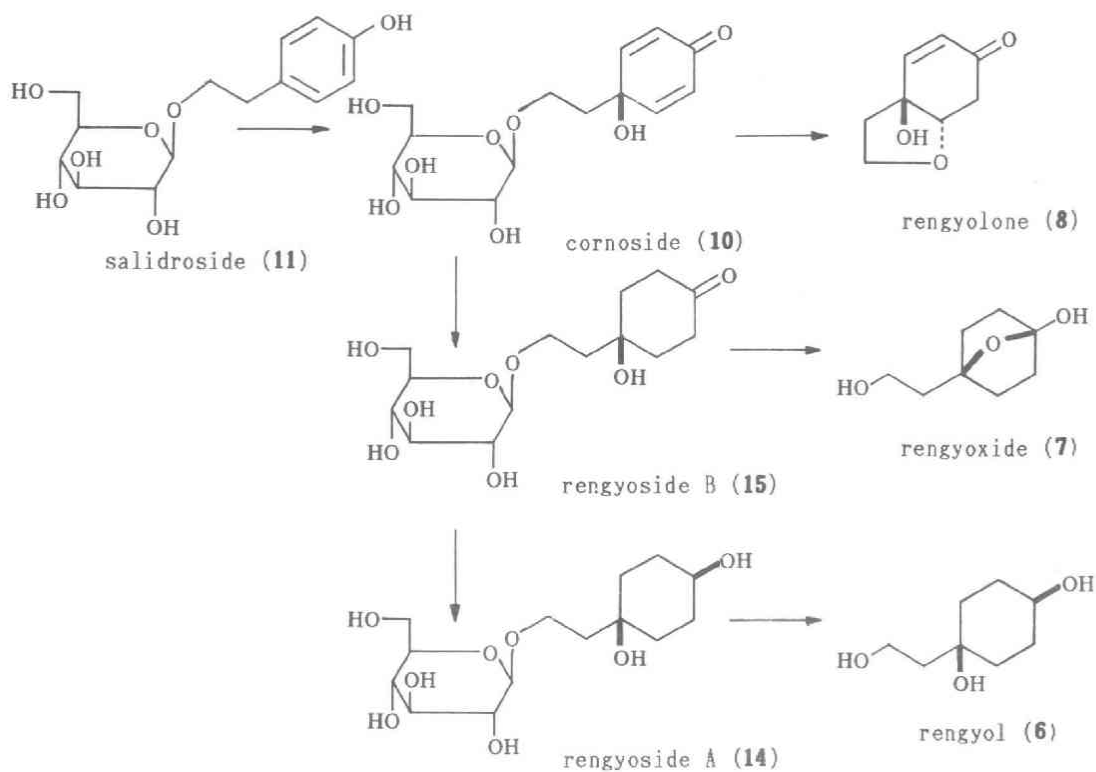


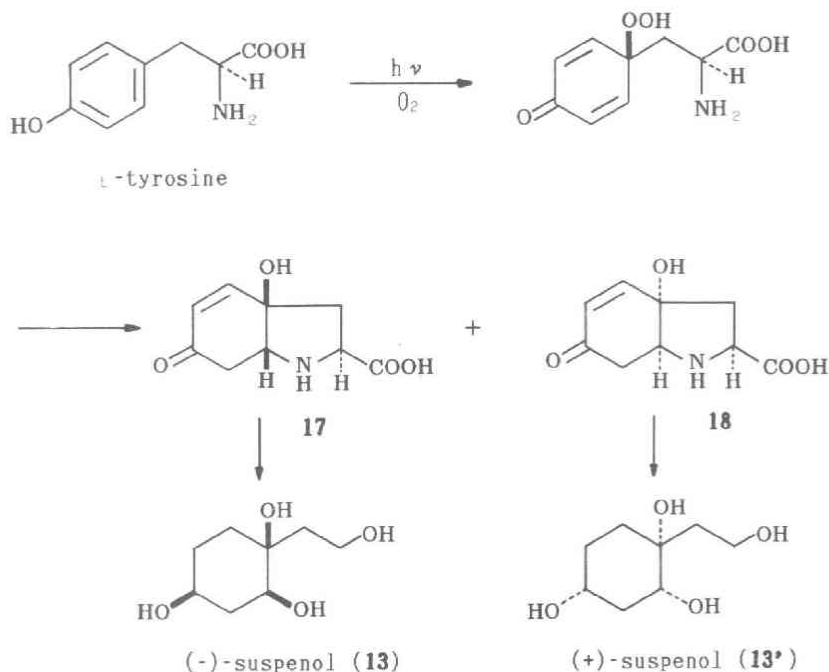
Figure 5



Scheme 3

さらにこれらの結果をもとに筆者は生合成経路の起点である phenylpyruvic acid にもっとも近い構造を有する salidroside (11) を出発原料として, rengyol (6) への生合成に類似した化学的な誘導を行ったのでこれらの詳細を第2章に述べる (Scheme 3)²⁵⁾.

一方 suspenol (13) のトリベンズエートがわずかながら正のコットン効果を示すことからその絶対配置を (1S, 2S, 4S) 体と推論したが, それを実証すると同時に類似の光学活性物質のキラル合成にも応用できるような手段の開発を期待して (–)-suspenol (13) のエナンチオ選択的合成を検討した. Suspenol (13) は炭素数8個の極めて単純な化合物にもかかわらず, 入手しやすい光学活性な原料のキラル構造を短工程で13に組み入れるような方法には適当なものがないように思われたので炭素骨格の似ている L-tyrosine の側鎖にあるキラリティーを6員環上に反映させることを考えた. すなわち, L-tyrosine の酸化でジェノンを生ずるとすれば, これは分子内環化を行い, 二つのジアステレオマー17, 18となることが期待される (Scheme 4).

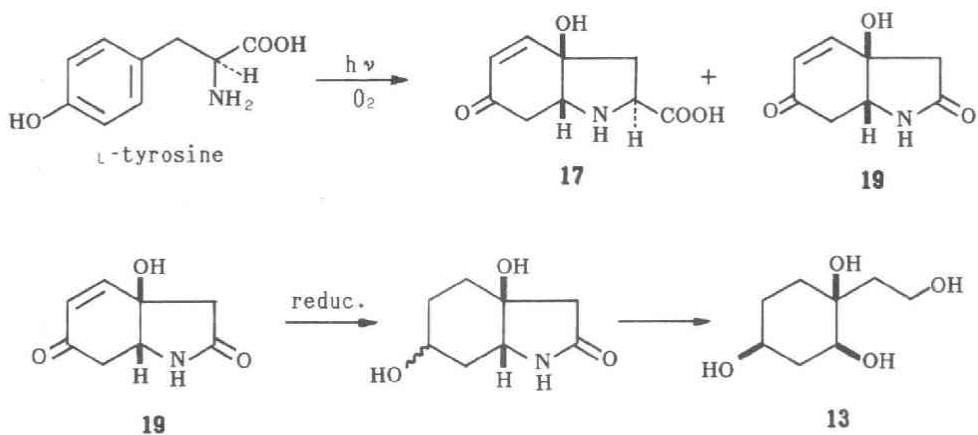


Scheme 4

17, 18はカルボキシル基の立体配置を除けば, お互いにエナンチオマーの関係にあるのでこの過程はジェノンの二つのプロキラルな二重結合をエナンチオ的に区別したものとみなすこと

ができる。換言すれば、アミノ酸部位の不斉を利用してメチレン基をへだてたシクロヘキサン部分に不斉誘導を行ったことになる。もし、この反応が期待どおり進行すれば、入手が極めて容易な tyrosine から短工程で容易に目的物に導くことができ、また、(+)-suspensol (13'), (-)-suspensol (13) のいずれの合成も可能という利点がある。

以上の理由から L-tyrosine の光増感酸化反応を試みたところ、予想どおり環化成績体を与えたが、それと共にさらに酸化された光学的に純粋なラクタム (19) も得た²⁴⁾。筆者は後者の生成が反応液に溶存している酸化剤により脱炭酸—酸化反応が起こったものと推測し、DOPA から melanin への変換と極めて類似している点が多いことにも興味を持たれたので、そのメカニズムの解明を行った。これらの詳細は第3章第1節で述べる。さらに得られたラクタム (19) を起点として光学選択的に suspensol (13) に導き、その絶対構造を決定した (Scheme 5)。このことは第3章第2節に詳述する²⁶⁾。



Scheme 5

第1章 新規な連翹成分の単離とその構造決定

序論で述べたようにレンギョウ果実のメタノールエキスを天然物としては稀な4種の非芳香族性 C_6-C_2 型化合物やその配糖体, すなわち, rengyol (6), rengyoxide (7), rengyolone (8) および cornoside (10) が新成分として単離報告されている. 筆者は構造的な関連性からこれらがおそらく生体内において同一の代謝経路を経由して生合成されるものと考え, エキス内にさらに類似骨格をもつ化合物が存在するものと推測し, さらに詳細な検索を行った. その結果, 前述の成分の重要な先駆体に相当する salidroside (11) の他に, 新アルコール isorengyol (12), suspenol (13) および主要な代謝中間体と考えられる新配糖体 rengyoside A (14), B (15) および C (16) を単離することができたので, それらの構造を明らかにした.

第1節 連翹成分の単離

市販のレンギョウ果実をメタノールで冷浸したエキスを Figure 6 に示したように水と酢酸エチルで分配し, さらにその水層を *n*-ブタノールで抽出した. 得られた *n*-ブタノール可溶画

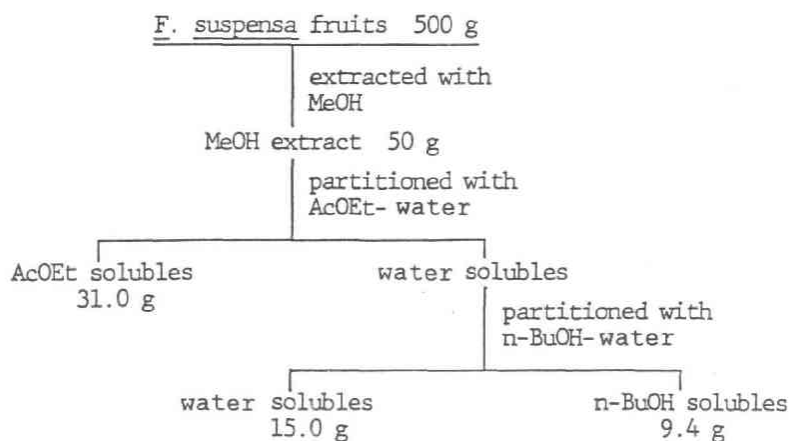


Figure 6

分をシリカゲル, Sephadex LH-20 および Toyopearl HW-40 を用いたカラムクロマトグラフィーに付すことにより分画し, それぞれの成分を単離精製した. なお, isorengyol (12) および rengyoside B (15) はさらに高速液体クロマトグラフィー (以下 HPLC と略す) を用いて精製した (Figure 7).

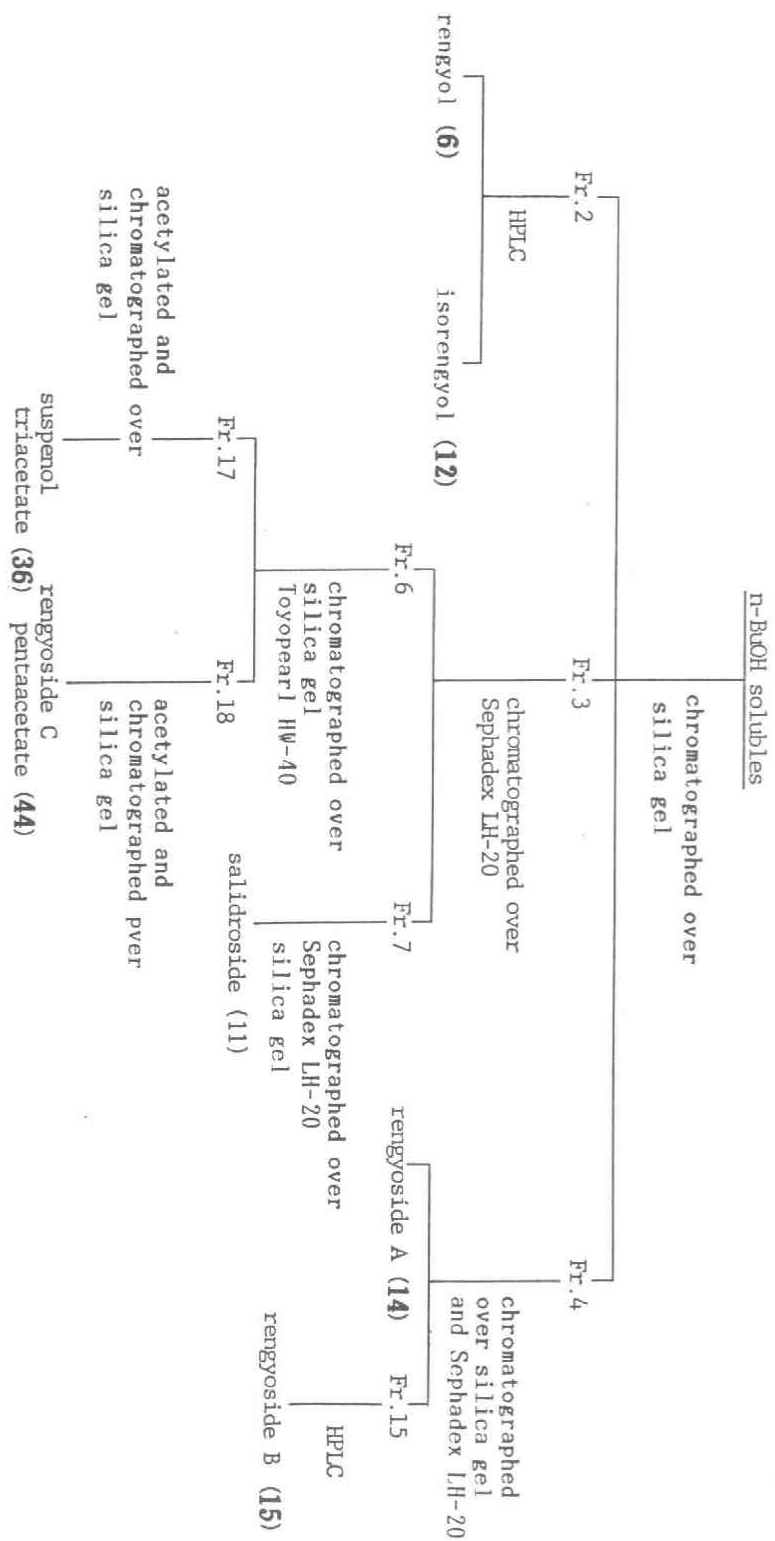
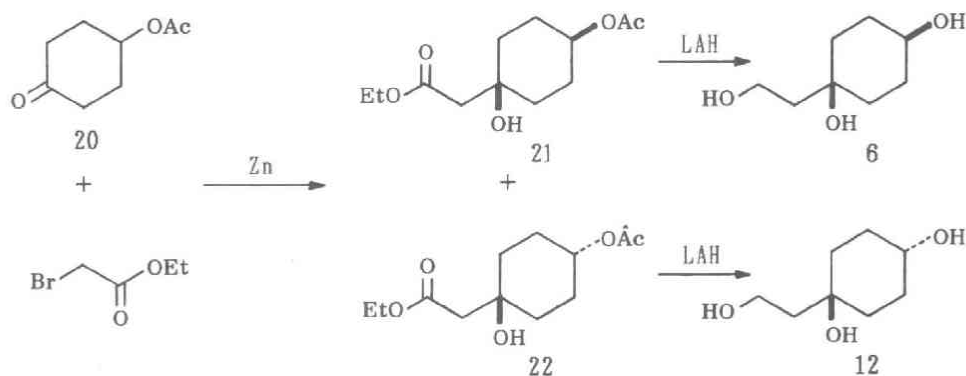


Figure 7

第2節 Rengyol および Isorengyol の構造

Rengyol (6) の構造は β -ヒドロキシエチル基がエクソトリアル配置をとるいす型の配座をもつとの前提で水素核磁気共鳴スペクトル（以下 ^1H NMR スペクトルと略す）でのカルビニルメチン水素シグナルの半値幅と炭素13核磁気共鳴スペクトル（以下 ^{13}C NMR スペクトルと略す）の化学シフトの経験則に基づいた計算結果（Table 1）との比較から遠藤らにより推定されているのみであり^{18,27)}、立体配座の可変性や分子内水素結合による舟型構造の可能性を考えると確定的とはいえないことも示唆されていた。そしてスペクトルデータの比較を行うために6のエピマー(12)の合成を目的として、クロム酸化―水素化ホウ素ナトリウム還元や Mitsunobu 反応のような直接的な $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反転反応あるいはメシル化体の加溶媒分解による反転反応が試みられたが、いずれも目的とするエピマーは得られていなかった。そこで筆者は6の構造を立証するために Reformatsky 反応を利用した両者の直接的な合成を行った (Scheme 6)。



Scheme 6

すなわち、4-acetoxycyclohexanone (20) を1,4-cyclohexanediol から2工程（モノアセチル化、Jones 酸化）で得たのちプロモ酢酸エチルとの Reformatsky 反応に付したところ、2つのジアステレオマー $\mathbf{21}$ と $\mathbf{22}$ をそれぞれ3:2の比率で71%の収率で与えた。 ^1H NMR スペクトルではエピマーの関係にある $\mathbf{21}$ と $\mathbf{22}$ のアセトキシメチン水素シグナルの化学シフトおよび半値幅がそれぞれ δ 4.66, $W_{\text{H}}=17$ Hz および 4.95, $W_{\text{H}}=9$ Hz であることから $\mathbf{21}$ のアセトキシ基はエクソトリアル、 $\mathbf{22}$ はアキシアル配置をもつと結論した。また、 ^{13}C NMR スペクトルにおける C-4 炭素シグナルの化学シフトが $\mathbf{21}$ よりも $\mathbf{22}$ のほうが高磁場側に認められ、経験則に基づいた計算結果により近い (Table 1)。このうち $\mathbf{21}$ を水素化リチウムアルミニウム（以

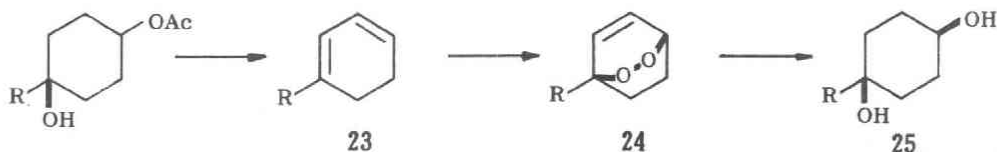
Table 1. Carbon-13 chemical shift of rengyol and its relatives.

¹³ C Resonances	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8
Rengyol (6) nat.	69.92	36.05	31.59	69.75	31.59	36.05	45.09	58.71
syn.	69.98	36.11	31.70	69.75	31.70	36.11	45.09	58.83
Isorengyol (12)	71.12	34.35	30.94	67.40	30.94	34.35	42.93	58.93
Hydroxyester (21)	68.46	34.87	26.60	72.16	26.60	34.87	45.56	170.50
(22)	69.22	32.29	25.77	69.63	25.77	32.29	45.56	170.43
Bromoester (28)	66.64	38.75	28.00	71.45	28.00	38.75	50.26	169.14
(29)	68.10	35.46	27.07	68.10	27.07	35.46	50.90	169.20
1,4- <u>cis</u> -Diol*	69.9	38.6	28.6	69.3	28.6	38.6		
1,4- <u>trans</u> -Diol*	70.5	34.6	25.6	65.3	25.6	34.6		

* ; Calculated values of cyclohexanediol

下 LAH と略す) 還元が付したところ, **21** の還元体は rengyol (**6**) とそのスペクトルデータや各種クロマトグラムが完全に一致した。

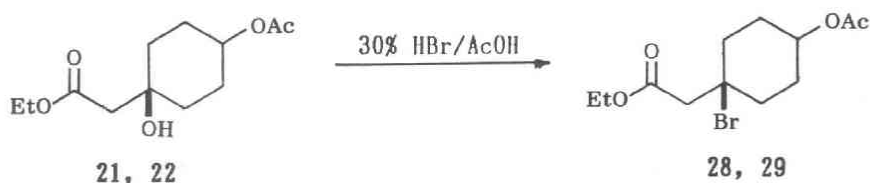
以上により天然の rengyol (**6**) の二級水酸基がエクソトリアル配置をもつことが証明され, さらに分子内水素結合による舟型配座の可能性も否定することができた。また, β -ヒドロキシエチル基が大きな配座エネルギーをもち, これがエクソトリアル配置をとるほうが熱力学的に安定であると考えれば, **6** の立体配置は 1,4-シスジオール体とするのが妥当である。そこでさらに合成的手法を用い, 1,4-シスジオール体の立体選択的な合成を行うことによりその裏づけを試みた。筆者は **6** を構造的に確実な方法で得るためには **23** のようなシクロヘキサ-1,3-ジエン誘導体に酸素を付加させれば, 続くエンドペルオキシド (**24**) の還元的な開裂により 1,4-シスジオール体 (**25**) に導けると考えた (Scheme 7)。



Scheme 7

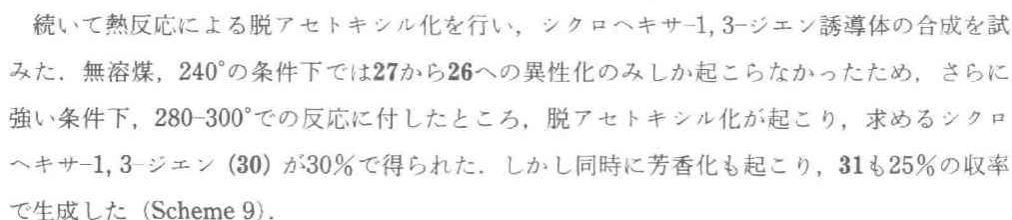
そこでまず, 先の Reformatsky 反応により得た **21** と **22** を分離することなくその三級水酸基の脱水反応を試みた。当初エンドオレフィン (**26**) の合成を目的としたため酸性条件下すなわち E_1 型の脱水反応を行えば熱力学的な安定性から **26** が主体になるものと考えた。しかし, p -

トルエンスルホン酸や希塩酸との反応では期待した反応は起こらず、加水分解生成物などを与えた。そこで塩化第二鉄—シリカゲル試薬を用いて減圧条件下60–70°に加熱して反応させたとこ求めるエンドオレフィン (26) を22% (少量のエキソオレフィンを含む) の収率で得たが、これ以上の収率改善はならなかった (Table 2)²⁸⁾。一方ジメチルスルホキシド (以下DMSOと略す) を用いて190°で長時間反応させたとこ反応は進行したものの同時に脱アセチル化が起こった。脱アセチル化体を再びアセチル化することにより収率をすこしは改善できたものの最高44% (26: 27=3: 1) にとどまった。



なお、この反応はおそらく SN_2 型置換反応によるものと考えられ、したがってこれまでの種々の試みの結果から **21** と **22** の三級水酸基の酸性条件下における脱離反応は予想以上に困難であるとの結論に達した。そこで、塩基性条件下での反応を検討した。塩基性条件下ではカルボニル基の α 位の水素が活性化されるので、エキソオレフィン (**27**) が優先的に得られると考えられるが、2 位の水素がエステル基と立体的に反発するために最終的には **26** への異性化が起ることを期待した。

R	Reagent	Time (h)	Temp.(°C)	Ratio of 26:27	Yield (%)
OH	FeCl ₃ -SiO ₂	6	60-70	5:1	22
OH	DMSO	10.5	190	3:1	44
Br	DBU	1	90	0:10	100
Br	DBU	5	90	5:1	100
OH	SOCl ₂ -pyr.	1.5	0	3:1	98



— 16 —

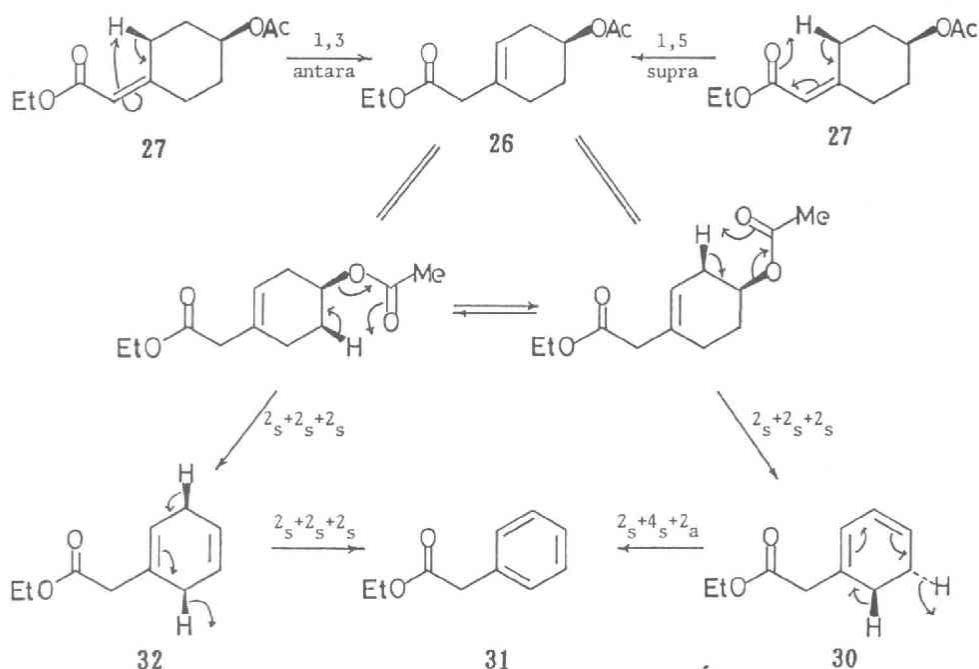
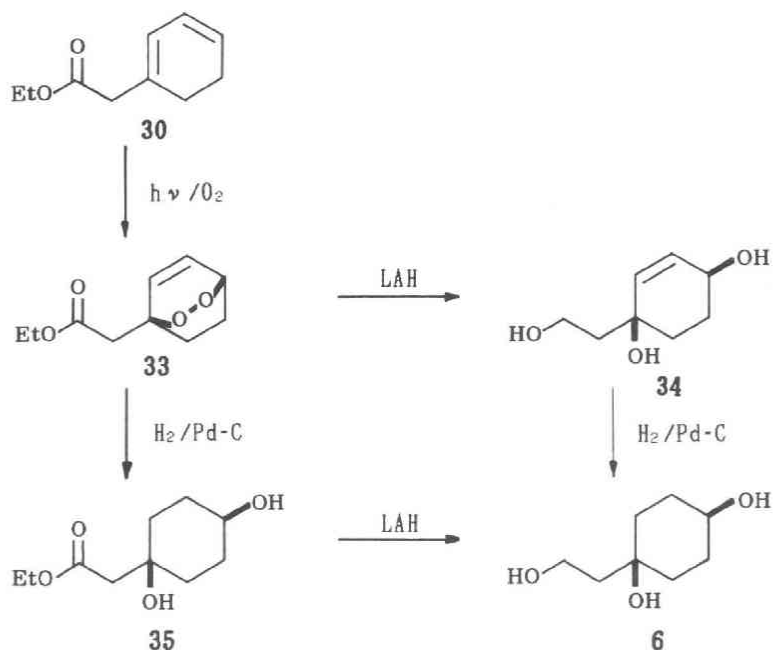


Figure 8

の最終成績体が1, 3-ジエン体 (30) と芳香化物 (31) のみで1, 4-ジエン体 (32) が少量しか認められない実験結果と一致する。

続いて30について光増感酸化反応によるシス型エンドペルオキシドの合成を検討した。30と31の混合物をメタノール溶液中ローズベンガルを助剤として酸素を導入しながらハロゲンランプで照射したところ、反応時間1時間でエンドペルオキシド (33) を30に対して89%の収率で得、同時に未反応の31を定量的に回収することができた (Scheme 10)。33の¹H NMRスペクトルでは、特徴的なピークとしてオレフィン水素シグナルが δ 6.69 (1 H d, $J=10$ Hz), 6.66 (1 H dd, $J=10, 1$ Hz) さらにカルビニルメチン水素シグナルが δ 4.64 (1 H m) に認められた²⁾。

得られたエンドペルオキシド (33) はジメチルスルフィドや水素化ホウ素ナトリウムでは還元の開裂を受けなかったため、LAH還元および接触還元の二つの組合せを応用した。まず33を氷冷下、LAH還元にしたところ、エステルの還元に加えてペルオキシドの開裂も起こり、トリオール体 (34) が得られた。このものの¹H NMRスペクトルにおいてオレフィン水素シグナルはエンドペルオキシド (33) のそれに比べて約1 ppmも高磁場シフト (δ 5.70, 1 H dd, $J=10, 2$ Hz, 5.65, 1 H d, $J=10$ Hz) している。34が水素結合による舟型の配座をとるならば、おそらく構造的には33と類似し、オレフィン水素シグナルの化学シフトの極端な高磁



Scheme 10

場移動はみられないものと考えた。したがって $\mathbf{34}$ はいす型の配座をとるものと考えられる。さらに $\mathbf{34}$ をメタノール中、5%パラジウム-炭素触媒下で、接触還元を行ったところ得られたトリオール体はスペクトルデータを含むすべての点において天然の *rengyol* ($\mathbf{6}$) と一致した。

一方、 $\mathbf{33}$ を5%パラジウム-炭素触媒で接触還元を試みたところ、酸素-酸素結合の開裂も同時に起こり、エステルジョール体 ($\mathbf{35}$) を得た。このジョール体の ^1H NMR スペクトルにおけるカルビニルメチン水素シグナルの半値幅が 25 Hz であることから二級水酸基がエカトリアル配置をもつと解釈される。ついで $\mathbf{35}$ を LAH 還元に付すことにより先と同様に *rengyol* ($\mathbf{6}$) に導くことができた。

以上の結果から *rengyol* ($\mathbf{6}$) は二級水酸基がエカトリアル配置をもつことと1,4-シスジョール体であることを合成的に証明し、このものの立体化学を完全に決定することができた。

一方、*isorengyol* ($\mathbf{12}$) は前述のように *rengyol* 画分を HPLC に付すことにより得た。 $\mathbf{12}$ は無色油状物でマススペクトル (以下 MS と略す) におけるイオンピークが *rengyol* ($\mathbf{6}$) と同様に m/z 142 (M^+-H_2O), 115 ($M^+-C_2H_4OH$), 98 ($M^+-H_2O-C_2H_4OH$) に認められ、また薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略す) でも $\mathbf{6}$ と区別できなかった。しかし、 ^1H NMR スペクトルでは互いに隣接する 7 および 8 位のメチレン水素シグナル (δ 1.75, 2H t, $J=7$ Hz; 3.73, 2H t, $J=7$ Hz) の化学シフトが異なり、さらに 4 位のカルビニルメチン水素シグナル (δ 3.60,

1 H m) の半値幅 W_H が 9 Hz を示し、これらのデータが先の Reformatsky 反応で得た **22** から合成したトランスジオール体 (**12**) (Scheme 6) と同一であったことからこのものの構造を決定することができた。

なお、HPLC による分析では rengyol 画分中の rengyol (**6**) および isorengyol (**12**) の存在比はほぼ 100:1 であり、rengyoxide (**7**) の水素化ホウ素ナトリウム還元すなわち非酵素的な反応結果とほぼ一致した²⁹⁾。この結果は rengyol (**6**) への生合成経路にしたがって考えれば、rengyoxide (**7**) の酵素的還元が立体選択的に行われていないかまたは還元が非酵素的に行われていることを示すものである。

第 3 節 Suspenol の構造

Suspenol (**13**) は遊離型では精製が困難であったので、これを含む画分をピリジン中無水酢酸でアセチル化した後カラムクロマトグラフィーにより精製して無色油状のトリアセテート (**36**)、 $[\alpha]_D -1.63^\circ$ (c 0.22, CHCl_3) として単離した。**36** は高分解能マススペクトル (以下 HRMS と略す) において m/z 303.1442 (M^++1) に分子イオンピークが認められ、分子量を $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_7$ と推定した。 ^1H NMR スペクトルでは 3 個のアセチル基 (δ 2.02, 2.03, 2.09, each 3H s), アセトキシル基に隣接するメチレン基 (δ 4.20, 2H t, $J=7$ Hz) さらに 2 個のアセトキシメチン基 (δ 4.71, 2H m) の存在が認められ、さらに赤外線吸収スペクトル (以下 IR スペクトルと略す) において 3500 cm^{-1} に水酸基の吸収を示した。また、MS では m/z 285 ($M^++1-\text{H}_2\text{O}$), 215 ($M^++1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$) のイオンピークがみられた。この結果からエカトリアル配置をもつ 2 つの二級アセトキシル基およびアセトキシエチル基、さらにアセチル化を受けない三級水酸基の存在が示唆された。さらに不飽和度が 4 であることからシクロヘキサン環を有する $\text{C}_6\text{-C}_2$ 型化合物であると推定した。

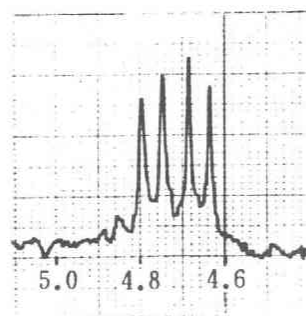
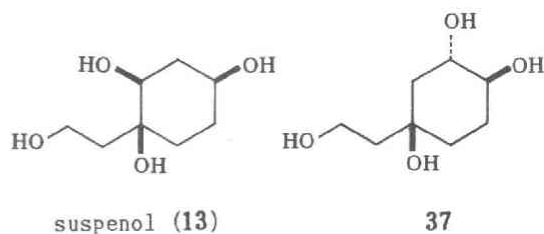
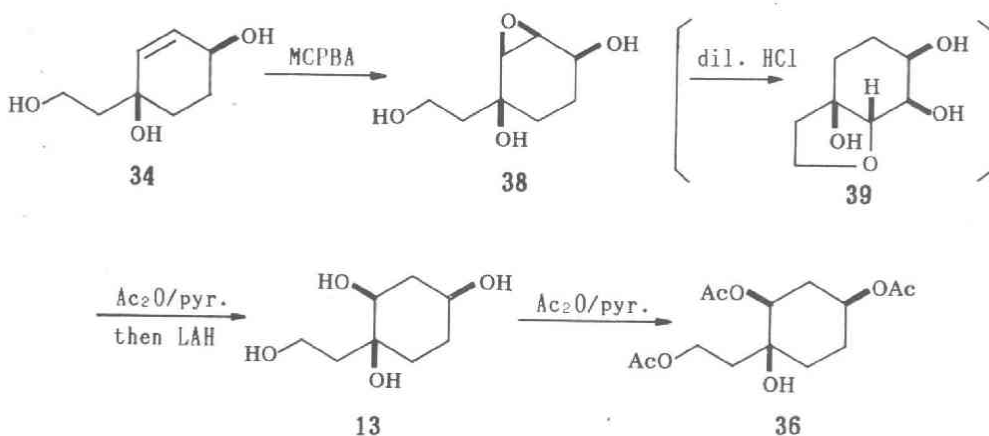


Figure 9

以上からこの化合物**13**は rengyol (**6**) と類似した部分構造をもつことが知られたので、生合成の観点から rengyol (**6**) がさらにヒドロキシ化されたものではないかと考えた。したがってシクロヘキサン環上の3つの水酸基のうちの2つは1位と4位にシス配置をとり、残りのエクソリアル性水酸基の配置としては2位か3位の2つの可能性を考えることができる。しかし、アセチル体のメチン水素シグナルの分裂様式が隣接するアキシール—アキシールのカップリングに期待される形とは一致しないと考えられるため隣にメチレン基がはいった**36**の構造がより妥当であると考えた (Figure 9)。したがって、**13**あるいは**37**の構造であれば、例えば rengyol (**6**) 合成の中間体**34**のエポキシ化およびその還元反応で合成可能と考えられたのでその検討を行った。

すなわち、2-dehydrorengyol (**34**) を *m*-クロロ過安息香酸 (以下 MCPBA と略す) で処理したところ、立体選択的な反応が起こり、単一のエポキシド**38**のみが得られた。一般に非極性溶媒中でのエポキシ化反応では基質の水酸基と試薬が水素結合することが可能なときは水酸基と同じ側に反応することが知られており、また**38**のアセチル体の ^1H NMR スペクトルでカルビニルメチン水素と 2 Hz の結合定数を示す3位の水素シグナル (δ 3.49, 1 H dd, $J=4, 2$ Hz) さらに δ 3.28 (1 H dd, $J=4, 1$ Hz) に2位の水素シグナルの存在が認められることからその立体構造を 1, 2, 3, 4-シス体と結論した。また、**38**の希塩酸処理により、容易に二環性の**39**を得たことからヒドロキシエチル基とエポキシドがトランスの関係にあることが支持され、**38**の構造式が推定された (Scheme 11)。



Scheme 11

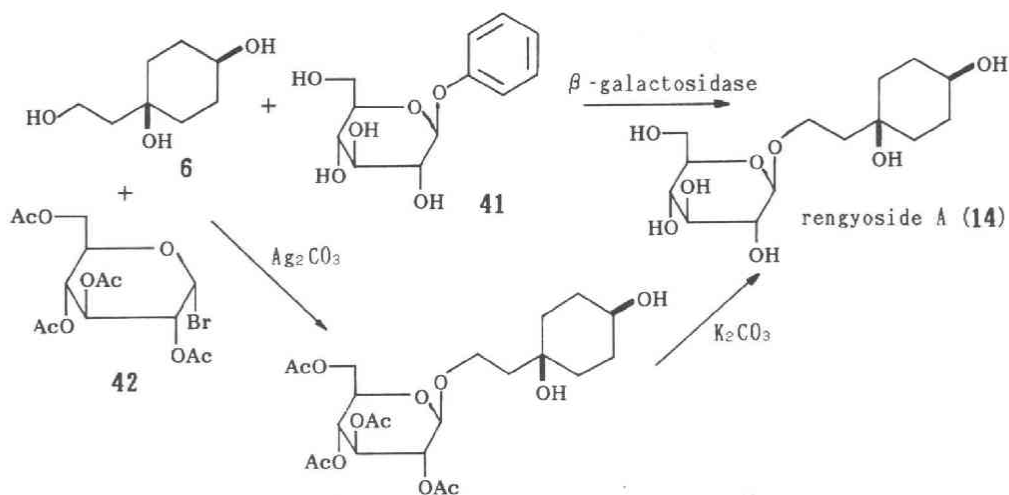
つぎに38をLAH還元することにより得られたテトラオール体は天然の *suspenol* (13) と TLC において完全に一致した。さらにテトラオールのアセチル体はスペクトルデータにおいて36と一致した。以上の結果より *suspenol* (13) はシクロヘキサン環の1,2位と4位に水酸基をもち、これらの水酸基はすべてシスの関係にあることが結論された。なお、38のLAH還元ではおそらくβ-ヒドロキシルエチル基の立体障害により3位の炭素—酸素結合が選択的に切断されたものと解釈された。

また、13はピリジン中塩化ベンゾイルと反応させるとトリベンゾエート (40), $[\alpha]_D +20.0^\circ$ を与える。40のCDスペクトルには235 nmに非常に弱い正のコットン効果 ($[\theta]_{235} +120$) を認めることができる。これをベンゾイル基同士の双極子相互作用として解釈するとき、2,4位間および4,8位間はそれぞれ2つのベンゾイル基が同一平面上に位置するのでコットン効果には直接寄与しないので結局2,8位の立体配置に帰属される。ここで2,8位間の相互作用は距離的にも配座的にも大きいものとは考えられないが正のコットン効果という観点から推論すればその関係は右回りすなわち2S配置をもつ場合と考えられ、これに伴い4位もSとなり、*suspenol* の絶対配置を (1S, 2S, 4S) 体と結論した³⁰⁾。

第4節 Rengyoside A および B の構造

Rengyoside A (14) は $[\alpha]_D -11.0^\circ$ (c 0.18, MeOH) をもつ非結晶性物質である。FDMS では m/z 344 ($M^+ + Na - 1$) にイオンピークが認められ、分子式を $C_{14}H_{26}O_8$ と推定した。¹H NMR スペクトルでは δ 4.24 に六炭糖のアノマー水素と考えられるシグナルがみられた。そこで、14を粗ヘスベリジナーゼをもちいて酵素加水分解に付したところアグリコンと糖が得られ、これらのTLCにおけるRf値がそれぞれ *rengyol* (6) および *glucose* のそれと一致した。さらにアグリコンの¹H NMR スペクトルにおいてカルビニルメチン水素シグナルが δ 3.51 ($W_H = 20$ Hz) に、またC-7位のメチレン水素シグナルが δ 1.66 (2H t, $J = 7$ Hz) にみられることからこのものが6と同一であることを再確認した。さらにアノマー水素の結合定数が $J = 7$ Hz であることからアキシアル配置であることがわかり、したがって *rengyoside A* の構造を14と決定した。

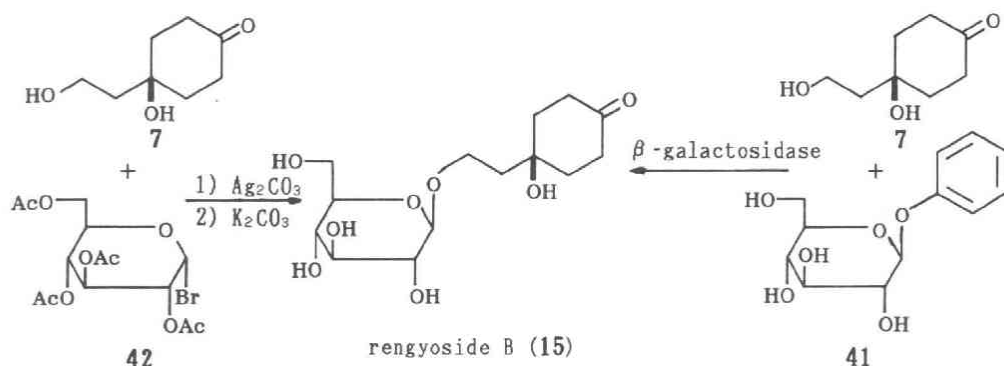
さらにこれを裏付けるために14の直接的な合成を行った。*Rengyol* (6) と β -phenyl glucoside (41) とのβ-ガラクトシダーゼをもちいた糖部の転移反応は収率は低い (20%) ながらも目的とする14を与えた³¹⁾。またKoenigs-Knorr法 (第2章) による6とα-bromoglucose tetraacetate (42) との炭酸銀をもちいた縮合反応もアルカリ加水分解を経て同様に *rengyoside A* (14) を与え、これらのTLCおよびスペクトルデータは天然の *rengyoside A* と一致した (Scheme 12)³²⁾。



Scheme 12

粗 rengyoside B (15) は通常のカラムクロマトグラフィーにより精製することが困難であったのでそれを HPLC に付すことにより純品を得た。このものの ^1H NMR スペクトルではわずかに δ 4.25 に六炭糖のアノマー水素と認められるシグナルのみが特徴的で、そのカップリング定数 ($J=7$ Hz) からアキシアル配置をもつものと推定された。そこで15をピリジン中無水酢酸で処理し、アセチル化体 (43) を得た。43の MS では分子イオンピークは認められなかったものの glucose のアセチル体に特徴的な m/z 331, 169, 109のイオンピークが認められた。さらに m/z 157, 141, 123に rengyoxide (7) のそれと一致するイオンピークが認められた¹⁸⁾。一方15を粗ヘスベリジナーゼをもちいて酵素加水分解に付したところ、アグリコンと糖が得られ、それぞれの TLC における R_f 値が rengyoxide (7) および glucoseのそれと一致したことから rengyoside B の構造を15と決定することができた。

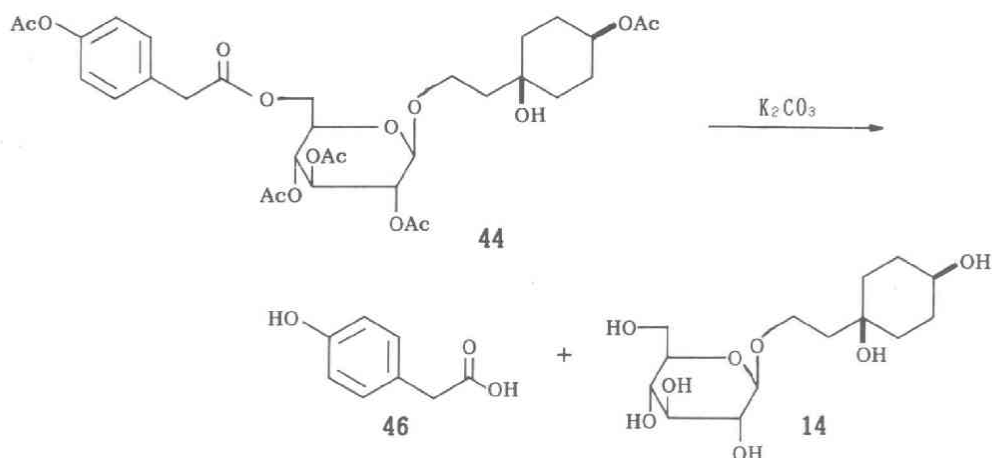
このものについても rengyoside A の場合と同様に合成による裏付けを行った。すなわち β -ガラクトシダーゼを用いた糖転移反応³¹⁾や炭酸銀をもちいた縮合反応に続く加水分解³²⁾を行い、それぞれ10%および35%の収率で縮合体を得た。いずれの生成物もその物理化学的性質は天然の rengyoside B (15) のそれと一致した (Scheme 13)。



Scheme 13

第5節 Rengyoside C の構造

Rengyoside C (16) は天然形のままでは精製することができなかったのをこの含む画分をピリジン中無水酢酸でアセチル化し、その生成物をカラムクロマトグラフィーで分画精製した。このアセチル化体 (44) の FDMS において m/z 667 ($M^+ + 1$) に分子イオンピークが認められたことから分子式を $C_{32}H_{42}O_{15}$ と推定した。 1H NMR スペクトルでは A_2B_2 型カップリングを示す p -置換フェニル基の水素シグナルが δ 7.02 (2H d, $J=9$ Hz) および 7.26 (2H d, $J=9$ Hz) に認められ、また六炭糖のアノマー水素シグナルも δ 4.45 (1H d, $J=7$ Hz) に認められその結合定数からアキシカル配置をもつものと推定した。また、 δ 3.64 のメチレン水素シグナルおよび δ 4.66 のアセトキシメチン水素シグナルの化学シフトが rengyoside A のアセチル体 (45) のそれとよく一致しており、分子量から考えて、rengyoside A 型の配糖体に芳香環をもつカルボン酸がエステル結合しているものと考えられた。そこで微量の 44 を炭酸カリウムをもちいて加水分解に付したところ期待したとおり 2 つの化合物が得られ、TLC で一方は rengyoside A (14)、他方は標品の p -hydroxyphenylacetic acid (46) と R_f 値が一致した。また 44 および rengyoside A pentaacetate (45) の 1H NMR スペクトルを比較すると前者では 6 位のメチレン水素に相当するシグナルが 0.02 ppm の低磁場移動をしているので、芳香族カルボン酸は 6 位の水酸基にエステル結合しているものと考えた (Scheme 14)。

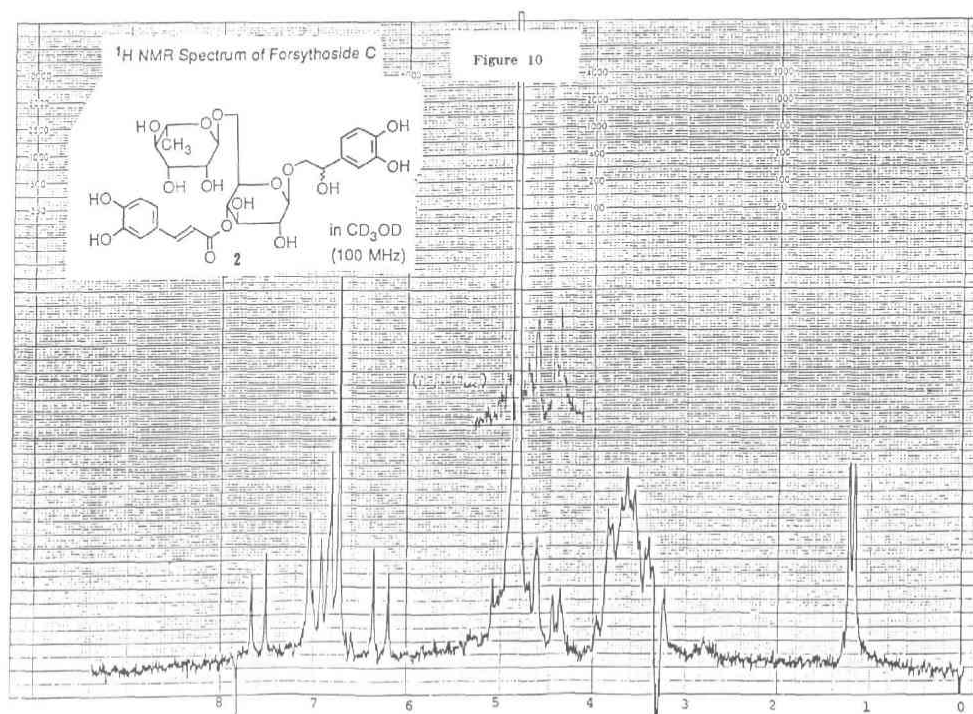


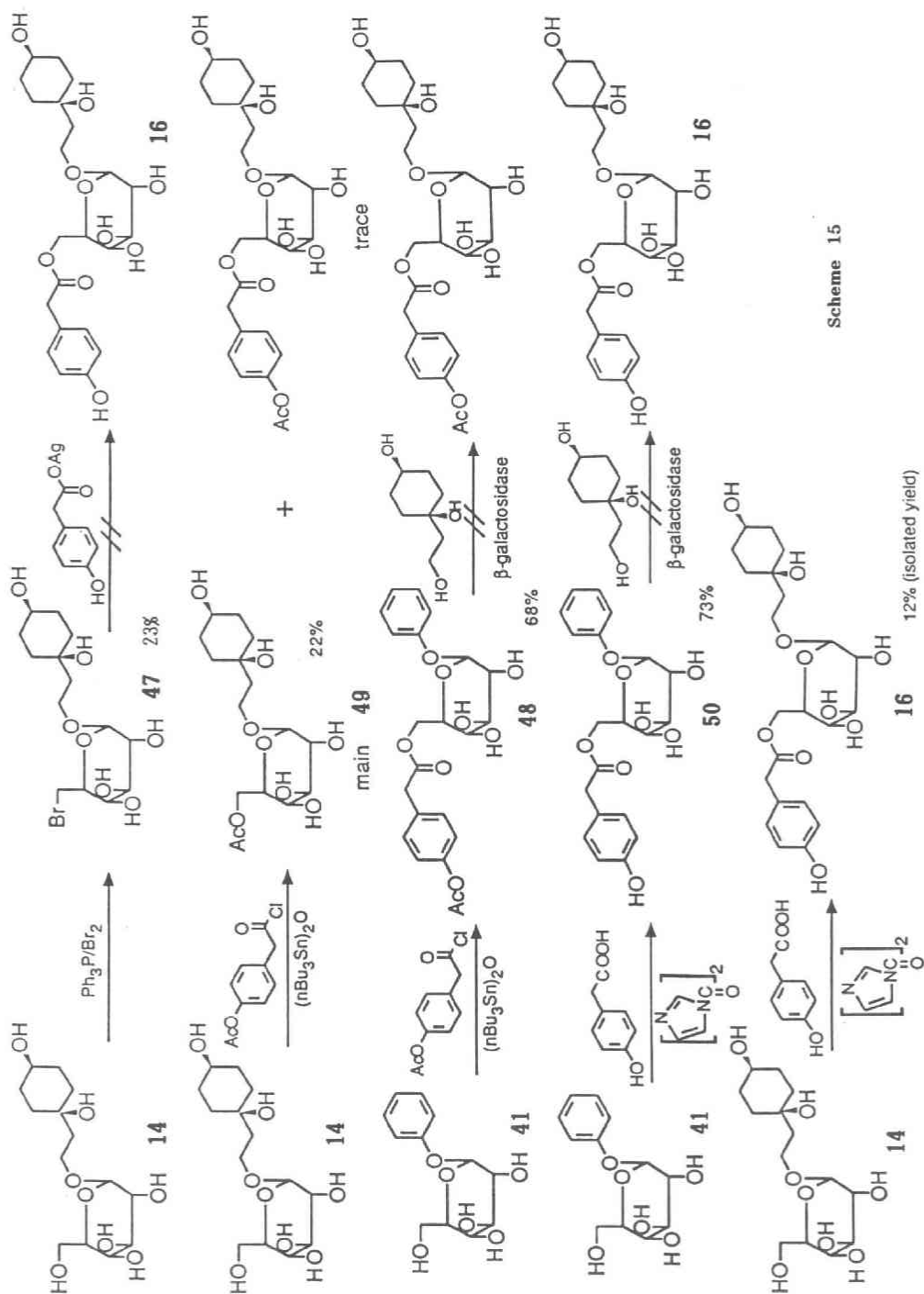
Scheme 14

そこでこの構造を確かめるとともに天然形(16)の諸性質を明らかにする目的も合わせてその合成を検討した。16の合成は glucose の6位の単純なエステル化反応であり、さまざまな手段が考えられる。そこでまず6位を臭素化し、カルボン酸の金属塩と縮合させることを検討した。すなわち14をトリフェニルホスフィン-臭素と反応させて6-臭化物(47)を24%の収率で得た³³⁾。しかし、これと46の銀塩との縮合反応はまったく進行しなかった。そこで46のアセテートを塩化チオニルをもちいて酸塩化物とし、これとビストリブチルチンオキシドをもちいてエステル化を試みた³⁴⁾。モデルとして β -phenyl glucoside (41) をトルエン中で反応させると予想したとおり6-エステル体(48)を68%という良好な収率で与えた。しかしこの方法を14に応用すると反応はまったく進行せず、また salidroside (11) との反応も原料回収におわった。なお強く反応させると6-アセチル体(49)を生ずるか配糖体結合が開裂するかあるいは無差別なアシル化反応が起こった。エステル化反応ではオギザリルジイミダゾールを用いる方法が良好な結果を与えることがあるので、まず46と41をジメチルホルムアミド中オギザリルジイミダゾールを助剤として反応させてみたところ目的とする6-エステル体(50)を73%の良好な収率で得ることができた³⁵⁾。そこで14について同様の反応を試みると TLC で16に一致するスポットが多量に生成していることが確認された。しかし反応後、メタノールをもちいたカラムクロマトグラフィーに付すと生成物は分解し、46のメチルエステルと14が回収され、目的とする16はわずかな量しか得られなかった。16は非極性の溶媒には溶けにくいので精製にもちいる溶媒をより立体障害の大きいイソプロパノールに替えてみたもののその収率は12%にとどまった。同様の現象が46の酸塩化物と14とのピリジン中の反応でも認められた。この際16のスポットを TLC に認め、原料もほぼ消失していたが、精製の際メタノールを溶媒とする Sephadex LH-20 カラムクロマトグラフィーに付したところ、生成物のほとんどが46

のメチルエステル体と**14** (90%回収) に分解した。また、**48**および**50**を β -ガラクトシダーゼを用いた糖転移反応に付したが、反応は全く進行しなかった (Scheme 15)。

このような結果は**16**がプロトン系溶媒中で加水分解を受けやすいことを示し、その原因として1位と6位の置換基間の強い立体的反発が考えられる。このことは天然の rengyoside C (**16**) 自体の精製が困難であったという事実とも合致するものである。以前 forsythoside C (**2**) の構造決定の際、ベンジル位の水酸基の2つのエピマーに対応するように glucose の6位に結合している rhamnose のメチル基が一对の二重線として観測されるということが報告されていたが、今回の結果と併せて考えると1位と6位にある程度の長さをもつ置換基が存在するとかなり大きな立体的相互作用を生ずるとみられる点で興味深い (Figure 10)¹⁷⁾。





Scheme 15

第6節 Salidroside の構造

Salidroside (11) は $[\alpha]_D -27.7^\circ$ (c 0.13, H_2O) を示す非結晶性物質であり、その FDMS において m/z 300 に分子イオンピークを示す。したがって分子式は $C_{14}H_{20}O_7$ と推定された。また 11 は塩化第二鉄反応陽性であり、 1H NMR スペクトルにおける δ 6.68 および 7.01 に A_2B_2 型のカップリング ($J=10$ Hz) を示す 2H 分ずつのシグナルから *p*-置換フェノール部位の存在が推定された。さらに隣接する二つのメチレン基のシグナル (δ 2.81, 2H t, $J=7$ Hz; 3.71, 2H t, $J=7$ Hz) が認められ、その化学シフトより前者が芳香環、後者が酸素原子に結合すると考えられた。また δ 4.26 に六炭糖のアノマー水素に帰結されるシグナルがみられ、その結合定数が 7 Hz であることからアキシシャル配置をもつものと推定した。そこで 11 を粗ヘスペリジナーゼによる酵素加水分解に付したところ予想どおり糖が得られ、TLC におけるスポットが標品の glucose と一致した。以上のスペクトルデータおよび加水分解反応の結果は salidroside (11) に期待されるものと一致するし、また別途合成品 (第2章) とのスペクトルデータの比較で完全な一致をみたことからその構造を 11 と決定することができた (Figure 11)。

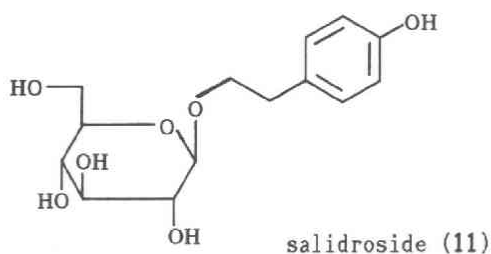
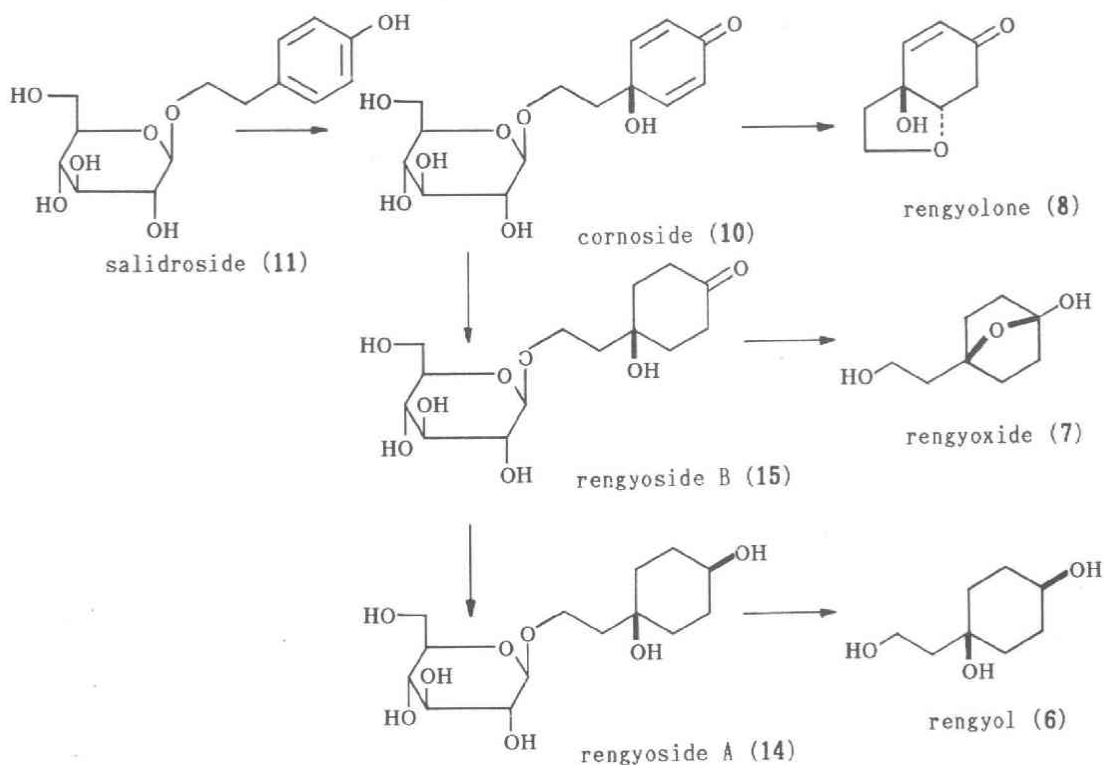


Figure 11

第2章 連翹成分の生合成様の変換

序論および前章で述べたようにレンギョウ果実から salidroside (11), rengyol (6), rengyoxide (7), rengyolone (8), rengyoside A (14), rengyoside B (15), rengyoside C (16), suspenol (13), isorengyol (12) および cornoside (10) が単離されそれらの構造が明らかにされた結果、これらの成分が一連の生合成経路上にあるとする仮定がより確実なものと考えられてきた。そこで Scheme 3 に示したような仮説に基づき、salidroside (11) から rengyol (6) に至る生合成様の化学的変換を試みた。



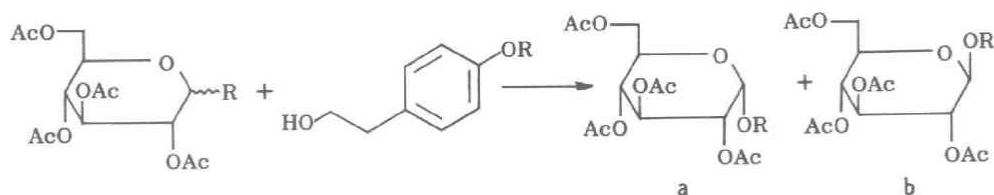
Scheme 3

まず salidroside (11) をそのアグリコンと glucose との縮合反応により合成することを試みた。配糖体の合成には多くの方法が知られているが、通常 α 体と β 体の混合物が得られるとされている。最近 O-グルコシル化において塩化第二スズをもちいると β 体を選択的にまたは優先的に得られるという報告があったので、筆者はまずこの方法を適用して p-

hydroxyphenylethanol (**51**) と β -glucose pentaacetate (**52**) との縮合反応を試みた³⁶⁾。しかしジクロルメタン溶液中室温の条件下で低収率ながら得られた化合物は $^1\text{H NMR}$ スペクトルにおいてアノマー水素シグナルを δ 5.02 (1 H d, $J=4$ Hz) に示し、これは β 型に期待されるものとは明らかに異なっており、したがって α 体 (**53a**) と判断した。また、この反応には位置選択性はみられず、フェノール部位での縮合も起こり、その α 体 (**54a**) と β 体 (**54b**) の比はほぼ 1 : 1 であった。そこで競合するフェノール部位での反応を抑えるため、**51** のフェノール性水酸基をメチル基で保護した **55** を同様の反応に付したところ、50% の収率で縮合物を得たが、この場合も α 体 (**56a**, δ 5.02, 1 H d, $J=4$ Hz) のみが選択的に得られた。文献では塩化第二スズをもちいた O -グルコシル化が温度条件により影響され、低温条件下で β 選択性が高まるということであったことから³⁶⁾、氷冷下での反応を試みたが、この条件では縮合は起こらず、生成物として α -グルコリ体 (**57**, δ 6.19, 1 H d, $J=4$ Hz) のみが得られた。なおこの後、

Table 3. Regio- and stereoselectivity in glucosylation catalysed by SnCl_4 and Ag_2CO_3 .

material	Condition			Products	
	reagent	temp.	solv.	α -form	β -form
51 + β -GPA	SnCl_4	r.t.	CH_2Cl_2	53a (21%) 54a (6%)	54b (6%)
55 + β -GPA	SnCl_4	r.t.	CH_2Cl_2	56a (50%)	
51 + β -GPA	SnCl_4	0°	CH_2Cl_2	57 (34%)	
55 + α -CGTA	SnCl_4	r.t.	CH_2Cl_2	No reaction	
55 + α -CGTA	Ag_2CO_3	r.t.	benzene	No reaction	
55 + α -BGTA	Ag_2CO_3	r.t.	benzene		56b (35%)
51 + α -BGTA	Ag_2CO_3	r.t.	benzene-ether		53b (74%)



β -GPA (**52**): $\text{R} = \beta\text{-OAc}$

51: $\text{R} = \text{H}$

53: $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$

α -CGTA (**57**): $\text{R} = \alpha\text{-Cl}$

55: $\text{R} = \text{Me}$

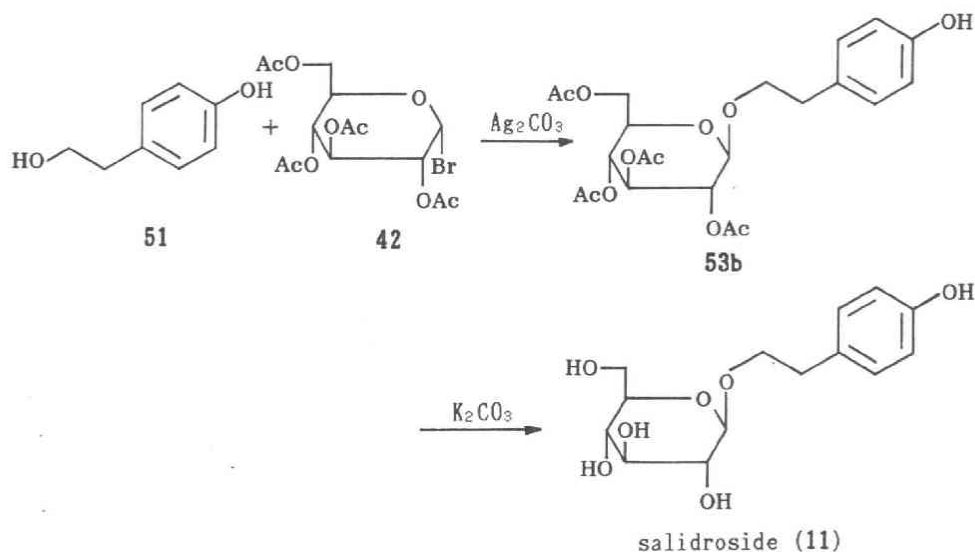
54: $\text{R} = -\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

α -BGTA (**42**): $\text{R} = \alpha\text{-Br}$

56: $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$

室温まで加温して反応を続けても**57**がさらに変化するという傾向は示さず、また新たな生成物も認められなかったので**57**はO-グルコシル化反応の中間体ではないと判断した (Table 3)。

以上より筆者は塩化第二スズによるO-グルコシル化反応がこの種の化合物には適していないものと考え、Koenigs-Knorr 法による縮合反応を検討した³²⁾。先ほど得た**57**を炭酸銀を用いて**55**との縮合反応を試みたところ、反応はまったく進行しなかった。これは前述の結果とあわせてクロル基の脱離性が弱いためと考えられた。一方**52**を30%臭化水素—酢酸溶液でα-ブロム体 (**42**) とし、炭酸銀をもちいて**55**と縮合反応を行ったところ今度は直接的な置換反応が起こり、¹H NMR スペクトルでアノマー水素シグナルが δ 4.46 ($J=7$ Hz) に認められる期待するβ-グルコシド (**56b**) を立体選択的に得ることができた。そこでα-ブロム体 (**42**) を炭酸銀をもちいて *p*-hydroxyphenylethanol (**51**) と反応させたところ、こんどは立体選択性に加えて位置選択的に目的とするβ体 (**53b**) (δ 4.45, $J=7$ Hz) が得られ、これをアルカリ加水分解することで *salidroside* (**11**) を2段階で74%の収率で得た (Scheme 16)。

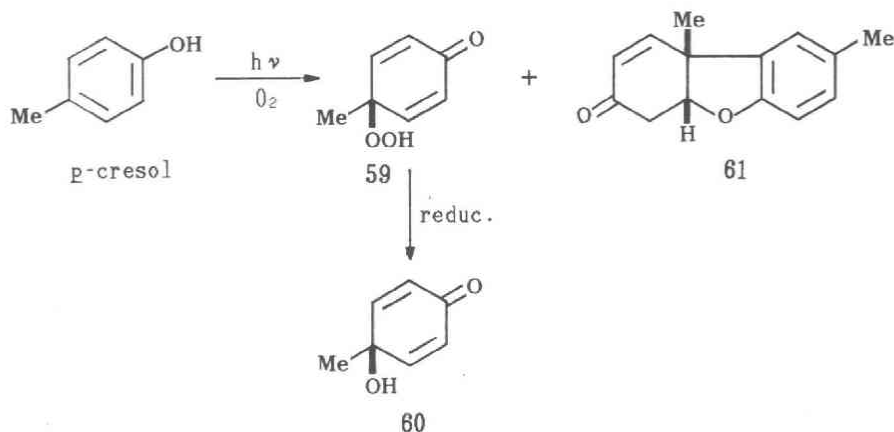


Scheme 16

そこで *salidroside* (**11**) を起点とした生合成様変換の最初の段階として光増感酸化反応による *cornoside* (**10**) の合成を検討した。一般にフェノール類は光増感酸化反応により容易にキノール誘導体に変換されると予想される³⁷⁾。そこでまずモデルとして単純な4-アルキルフェノールである *p*-cresol を選び、その反応性を調べてみた。助剤としてローズベンガルを選び、酸素ガス通気下にハロゲンランプで照射したところ予想どおりキノール型のヒドロペル

オキシド (**59**) とその還元体 (**60**) を与えたが、同時に微量の副生成物 (**61**) も得られた。**59** および **60** の ^1H NMR スペクトルではそれぞれ δ 6.23, 6.97 および δ 6.05, 6.89 にジェノン部の水素シグナルが認められた。また、 ^{13}C NMR スペクトルでは C-1 位の化学シフトが **60** (δ 66.8 s) のほうが **59** (δ 78.4 s) よりも高磁場シフトしていることからそれぞれ期待する構造であると結論した。さらに **59** はジメチルスルフィドにより容易に **60** に還元された。

一方、**61** についてスペクトルの解析を行ったところ、HRMS では m/z 214.0990 (M^+) に分子イオンピークがみられ、分子式は $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$ と推定した。さらに **61** の ^{13}C NMR スペクトルにおいて 14 個のシグナルがみられ、これより p-cresol の二量体であることが知られた。**61** の ^1H NMR スペクトルでは δ 5.89 (1 H dd, $J=10, 1$ Hz), 6.41 (1 H dd, $J=10, 2$ Hz) にオレフィン水素シグナルが認められた。また、 δ 6.67 (1 H d, $J=8$ Hz), 6.95 (1 H brd, $J=8$ Hz), 6.98 (1 H brs) に 1, 2, 4-三置換ベンゼンの水素シグナルがみられたことから考え、フェノキシル基のオルト位が置換されているものと推定した。さらにカルボニル基に隣接すると考えられるメチレン水素シグナル (δ 2.90, 1 H dd, $J=17, 4$ Hz; 2.99, 1 H ddd, $J=17, 4, 1$ Hz), フェノキシル基に隣接すると考えられるメチン水素シグナル (δ 4.54, 1 H ddd, $J=4, 3, 2$ Hz) が認められた。以上の観察結果から **61** は Pummerer のケトンと一致することが判明した (Scheme 17)³⁸⁾。



Scheme 17

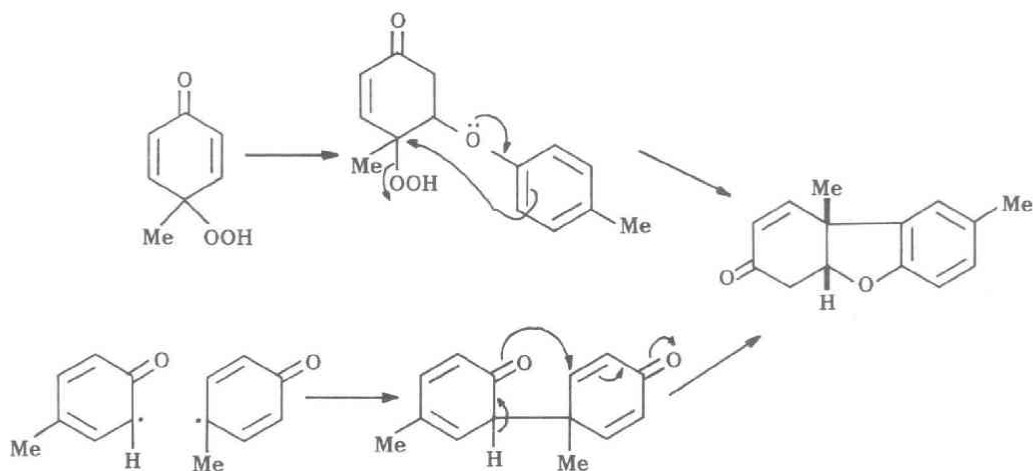
また、p-cresol の光増感酸化反応に対する溶媒効果をメタノール、アセトン、酢酸エチルについて調べたところ、メタノール中において収率よくキノール体 (**59**) を与えた。また二量体 (**61**) の収量には溶媒による顕著な差はみられなかった。一方、O-メチル体や O-アセチル体について同様の反応を試みたがほとんど酸素化が進まなかった (Table 4)。以上の結果から、

Table 4. Solvent effects of photosensitized oxygenation of p-cresol.

	MeOH	Acetone	AcOEt
Quinol (59)(mg)	795	400	72
Dimer (61)(mg)	27	27	16

Reaction condition: halogen lamp; 1.08 g (10 mmole) of p-cresol;
100 mg of Rose Bengal; 150 ml of solvent;
ice-cooling; 10 hrs

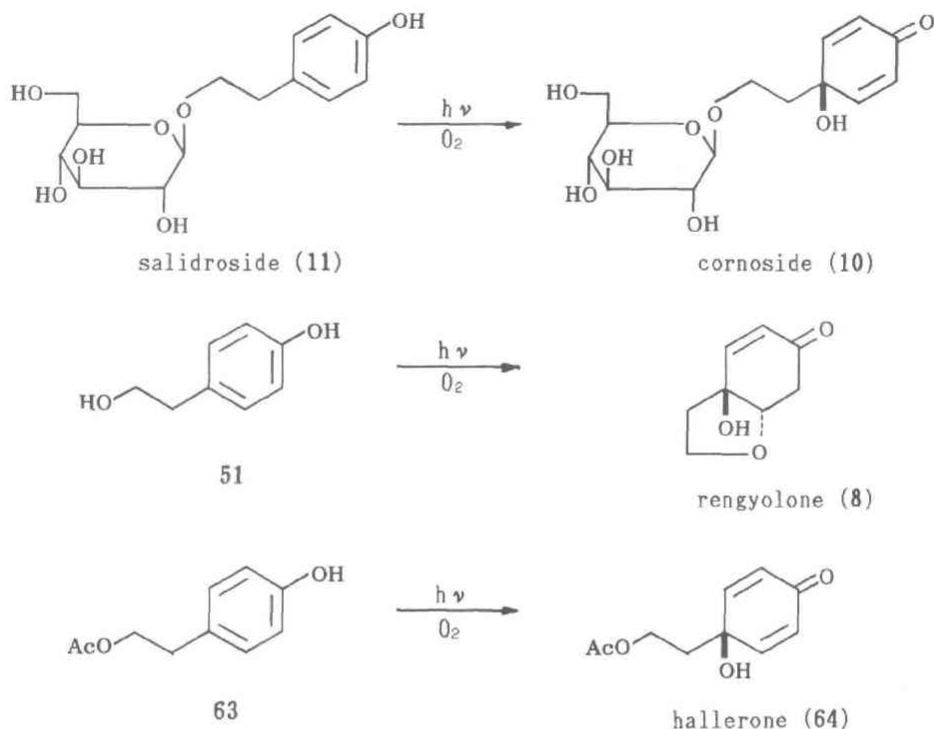
p-cresol の光増感酸素化反応は 1, 4-付加によるエンドペルオキシドを経由するのではなく、フェノール性水素の解離などを含むイオン性遷移状態を経由して直接的にヒドロペルオキシドを生ずるものと考えられる。なお、**61**を与える二量化反応はラジカル性およびイオン性の両方の可能性が考えられる (Scheme 18)³⁹⁾。



Scheme 18

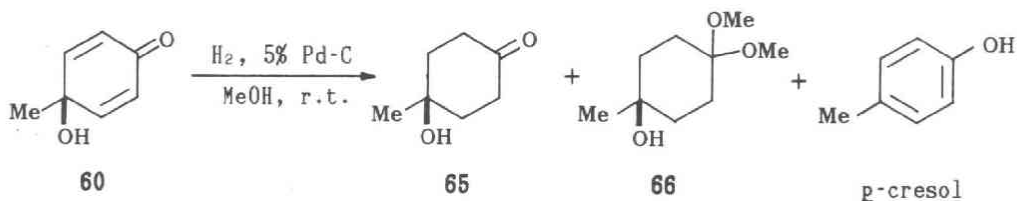
以上の結果に準じ、salidroside (**11**) をメタノール中ローズベンガルをもちいて19時間光増感酸素化反応に付したところ、原料回収分を除く95%の収率で cornoside (**10**) を得ることができた。さらに同様の手法を p-hydroxyphenylethanol (**51**) に適用したところ、酸素化に続く分子内閉環反応が起こり、rengyolone (**8**) を22%の収率で与えた。また**51**のモノアセテート (**63**) からは最近 *Halleria lucida* より単離された hallerone (**64**) を低収率ながら得ることができた⁴⁰⁾。これらの結果は**51**, **63**の光増感酸素化反応における生成物が不安定で反応時間を長

くしても収率の増加が期待できないのに対し、**11**の場合は比較的安定であり長時間反応させても収率の低下は起こらない。これは、**11**の安定性がかさ高いグルコシル基の立体的な保護作用によるものとして説明される (Scheme 19)。



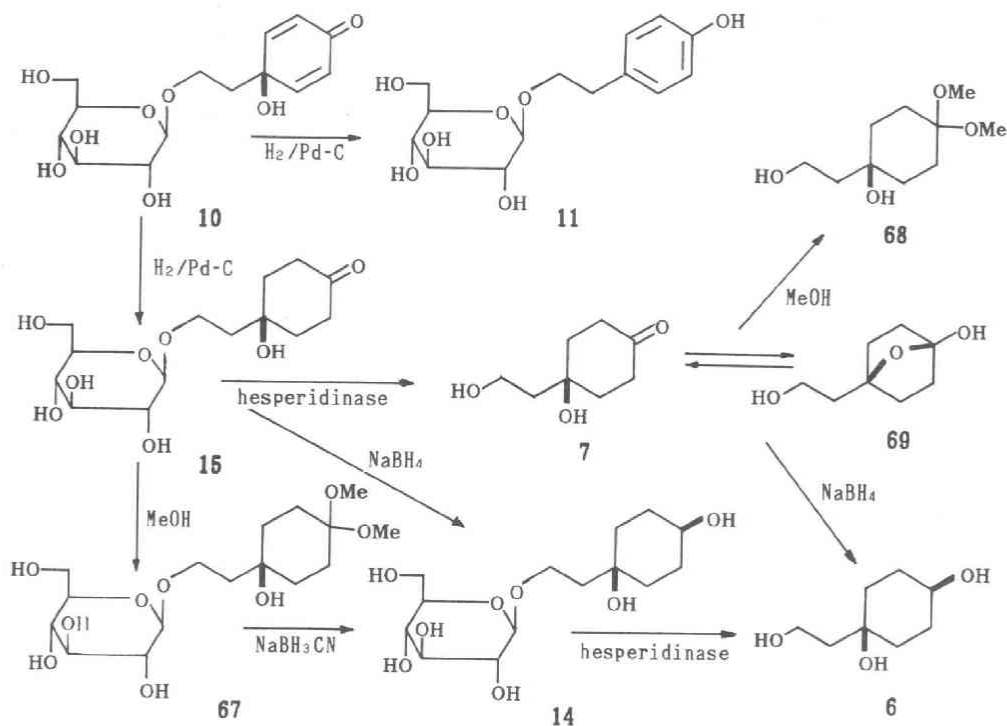
Scheme 19

続いて cornoside (**10**) から rengyoxide (**7**) および rengyol (**6**) への変換を試みた。ジエノン体から飽和ケトンへの直接的な還元は報告例が見あたらなかったため、まず *p*-cresol から得られた **60** の還元について条件検討を行った。5%パラジウム-炭素触媒下、室温で接触還元を試みたところ、還元は速やかに起こった (**65**, 38%) ものの一段階の還元が続く芳香化も競争的に起こり、*p*-cresol を40%生じた。また、メタノール溶液の反応のため、 ^1H NMR スペクトルで δ 3.13, 3.17 にメトキシル基の水素シグナルを示すケタール化した生成物 (**66**) も14%生成した (Scheme 20)。一方、亜鉛-酢酸をもちいて還流条件下に還元を行ったところ、芳香化のみしか起こらなかった。また、Wilkinson 錯体による還元はまったく進行しなかった⁴¹⁾。しかしケタール体 (**66**) は水溶液中で容易にケトン (**65**) に変換されるので、メタノール中での cornoside (**10**) の5%パラジウム-炭素による接触還元を試みた。この反応は常圧下



Scheme 20

では温度変化如何にかかわらず反応はまったく進行しなかったが、接触還元が進行しないのは cornoside (10) の糖部分の立体障害によるものと考えてさらに強い条件下すなわち10気圧、80°での長時間の還元を試みたところ、反応はゆっくりと進行し、目的とする rengyoside B (15) を23%の収率で得ることができたが、同時に芳香化による副生成物 (11) を43%で得た。なおこの反応はメタノール中での反応であったため、ケトン (15) とほぼ等量のケタール体 (67, 21%) が副生していた (Scheme 21)。



Scheme 21

以上のような極めて容易なケタールの形成は rengyoxide (7) の単離においてもみられていた¹⁸⁾。Rengyoxide 画分のメタノールを用いたクロマトグラフィーにおいて 7 の溶出に先駆けて ¹H NMR スペクトルで δ 3.13, 3.18 (each 3H s) にメトキシル基のシグナル, さらに MS で m/z 205 ($M^+ + 1$) に分子イオンピークを示す物質が得られ, 7 のケタール体 (68) であると解釈されていた。これらの結果は 4-ヒドロキシシクロヘキサノン骨格をもつ化合物に特徴的な性質であると考えられ, 非常に興味深い。

ついで rengyoside B (15) を水素化ホウ素ナトリウムで, またそのケタール体 (67) を pH 4 にて水素シアノ化ホウ素ナトリウムで還元し, rengyoside A (14) を立体選択的に得ることができた。最後に 14 および 15 を粗ヘスペリジナーゼで加水分解することにより, それぞれ rengyol (6) と rengyoxide (7) を定量的に得ることができた。さらに cornoside (10) を同様に処理すると, 分子内閉環によりラセミ体の rengyolone (8) を与えた (Scheme 21)。

Rengyol (6) は連翹の主要成分で 0.1% の含量と算出される。グルコシド 10, 11, 14, 15 はおそらく 6 への代謝中間体と考えられる一方, 他の微量成分 7, 8, 12 はそれらの主代謝経路から加水分解によって生成したのと考えられる。この際, rengyolone (8) がラセミ体として得られたという事実はおそらくこの加水分解のあと非酵素的な環化反応が起こったものと結論することができる。

以上述べたように筆者は Scheme 3 に示した仮説にしたがい, 酸素酸化反応や酵素加水分解を用いて salidroside (11) から rengyol (6) への変換を実際に合成化学的に行わせることに成功したが, これら一連の反応は rengyol (6) やその類縁化合物の生合成経路を示唆しているものと考えられる。

第3章 L-Tyrosine の光増感酸化反応を利用した (-)-Suspenol のエナンチオ選択的合成

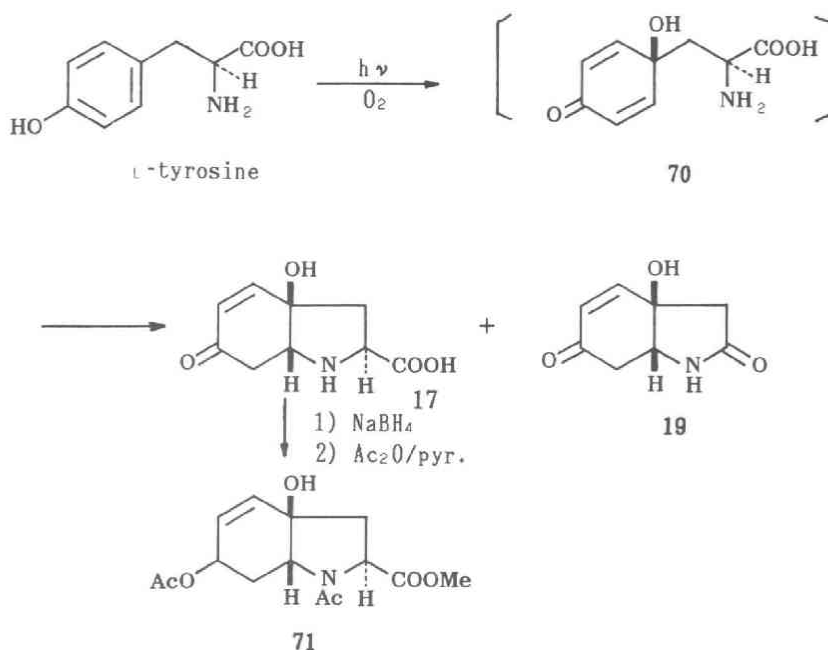
第1章第3節に述べたように suspenol (**13**) の絶対構造は (1S, 2S, 4S)-2-(1, 2, 4-trihydroxycyclohexyl)ethanol と推論されたが、それを立証するとともに類似の光学活性物質のキラル合成に資することも期待して、L-tyrosine の光増感酸化反応を応用した**13**の光学活性体の合成を行った。

第1節 L-(-)-Tyrosine の光増感酸化反応

本合成の最大の問題は果して tyrosine の酸化でジェノン (**70**) を生じ、引き続いて環化が起きるかどうかである。Tyrosine の光増感酸化反応はこれまで種々検討されてきたにもかかわらず、意外なことには酸化生成物を明確に同定した例はほとんどなくわずかにルミクロームを助剤とした酸化で 3, 4-dihydroxyphenylalanine (DOPA) が得られたという報告があるにすぎない⁴²⁾。しかし p-置換フェノール類の酸化ではジェノン型の生成物を与えるのも一般的だと考えられるし、tyrosine の光酸化で DOPA を生じたとすれば、途中の詳細な過程は不明であってもとにかく芳香環の酸化が起きていることは確かなので筆者はまずこの反応を検討した。

Tyrosine は中性水溶液中ではほとんど光増感酸化を受けないが、アルカリ性水溶液中ではゆっくりと酸化され、ローズベンガル、メチレンブルーいずれの助剤を用いた場合にも TLC で原料の上、下に DOPA とは異なる 2 種の生成物のスポットを示す。このうち低極性物質は下記の所見からラクタム体 (**19**) と結論した (Scheme 22)。

すなわち**19**, mp 168°, $[\alpha]_D -138^\circ$ (c 0.71, MeOH) はニンヒドリン反応陰性で陽イオン交換樹脂には捕捉されず、またアセチル化や NBS 酸化を受けない。その IR および NMR スペクトルは遊離水酸基 (ν_{OH} 3300 cm^{-1}) のほかに α, β -不飽和ケトン ($\nu_{C=O}$ 1670 cm^{-1} , δ 6.07, 1H d, $J=10$ Hz; 6.65, 1H dd, $J=10, 1$ Hz) の存在を示し、また β 位の水素は δ 4.06 のメチン水素と遠隔スピン結合 (W-type) をもつ。一方**19**の元素分析および MS から分子式は $C_8H_9O_3N$ (m/z 167.0594) と算出され、 ^{13}C NMR スペクトルにも 2 個のカルボニル炭素 (δ 198.2, 176.5) を含めて 8 個の炭素しか認められず、特に窒素 (あるいは酸素) の付け根の 2 級炭素が 1 個しか存在しないことから γ -ラクタム構造をもつものと結論した。ラクタム環はアゾメチン水素のスピン結合様式および反応機構からいずれもシスと考えられたので CD スペクトル ($[\theta]_{228} -58800$) よりその絶対立体構造**19**を確認した。



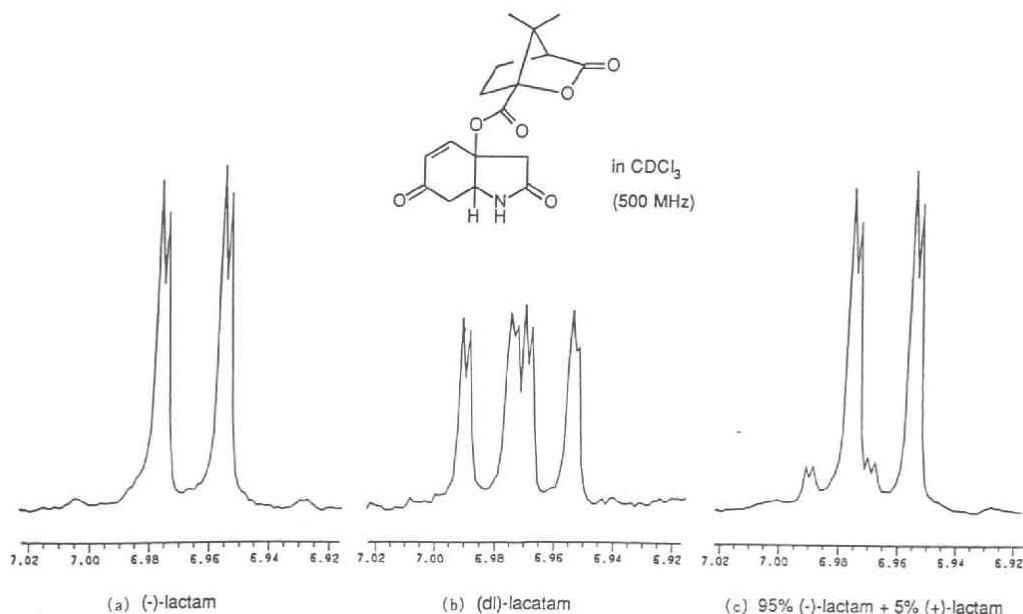
Scheme 22

一方、高極性物質は TLC ではかなりの量と推定されるが通常の単離操作では不安定で同定できなかったの、このものの水素化ホウ素ナトリウム還元した生成物をアセチル化することにより安定なエステル体 (71) として得た。71 は HRMS で m/z 297.1233 に分子イオンピークを示すことから分子式を $C_{14}H_{19}O_6N$ と推定した。また、 1H NMR スペクトルでは 2 つのアセチル基 (δ 2.07, 2.16), 1 つの三級水酸基 (δ 3.2, 1H brs, D_2O exchangeable), メトキシカルボニル基 (δ 3.80), および炭素間二重結合 (δ 5.74, 1H d, $J=10$ Hz; 5.82, 1H dd, $J=10, 2$ Hz) の存在が確認された。さらにアミドに隣接するメチン水素, アセトキシメチン水素, アミノ酸部のメチン水素シグナルが認められることから 71 の構造と結論され、したがって反応前の高極性物質は期待する環化生成体 17 であると推論することができた。

以上の結果は明らかに tyrosine の酸化で生じたジェノン (70) が分子内閉環して 17 を生成した後、さらに酸化を受けて一気に脱炭酸にまで至り、19 を与えたものと考えられる。また、酸化生成物 19 は光学活性を示し、再結晶を繰り返してもその比旋光度には変化がなかった。そこで 19 を光学活性な物質と縮合させればその縮合体はジアステレオマーとなり、 1H NMR スペクトルで純度を検定することができると考えてまず DL-tyrosine を同様に光増感酸化反応に付し、得られた DL-ラクタム体を (−)-camphanic acid chloride (72) を用いてエステル化し、73, 74 の混合物を得た。これらは TLC においては均一であり、したがって混合物のまま

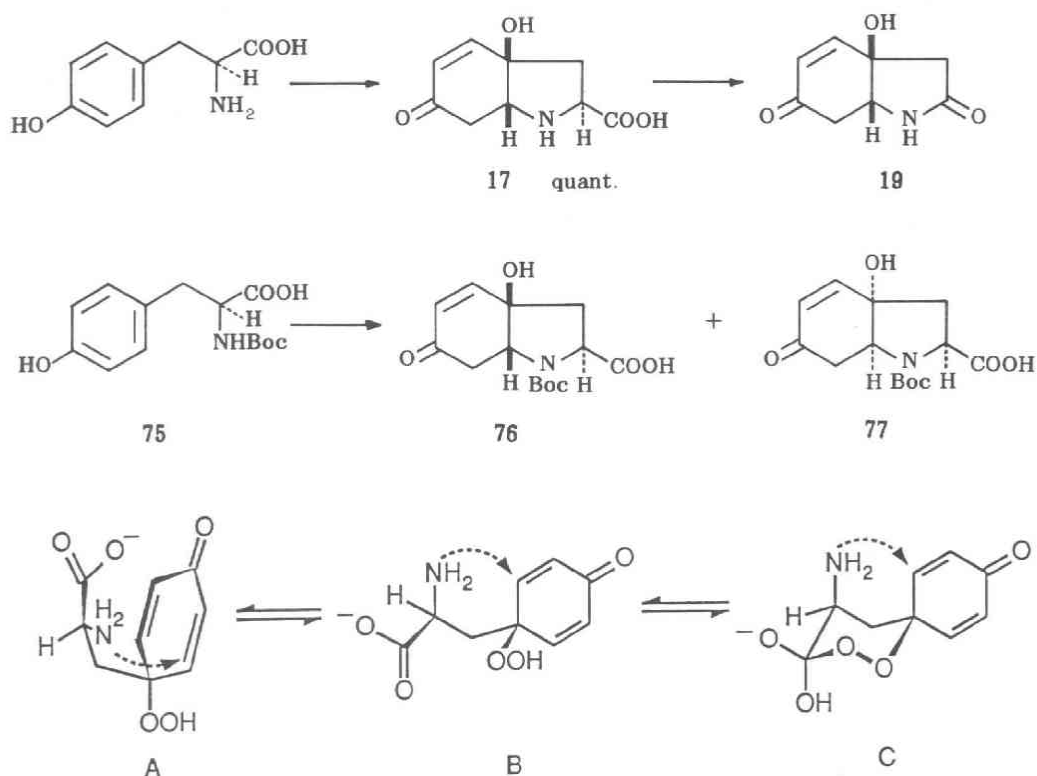
Figure 12

^1H NMR Spectra of (-)-Camphanylate of Lactams



^1H NMR スペクトル (500 MHz) を測定したところ、おのこの化学シフトは微妙な差異を示し、特に α , β 不飽和-ケトン部における β 位のオレフィン水素シグナルが Figure 12 (b) に示すようにはっきりした 1 : 1 の混合物として識別された。そこで、このシグナルについて比較を行った。その結果、L-tyrosine から得られたラクタム体のシグナル (a) は L 体と D 体の 19: 1 の混合物のシグナル強度 (c) から類推しても単一とみられたので、エナンチオ的に純粋であると結論づけることができた。

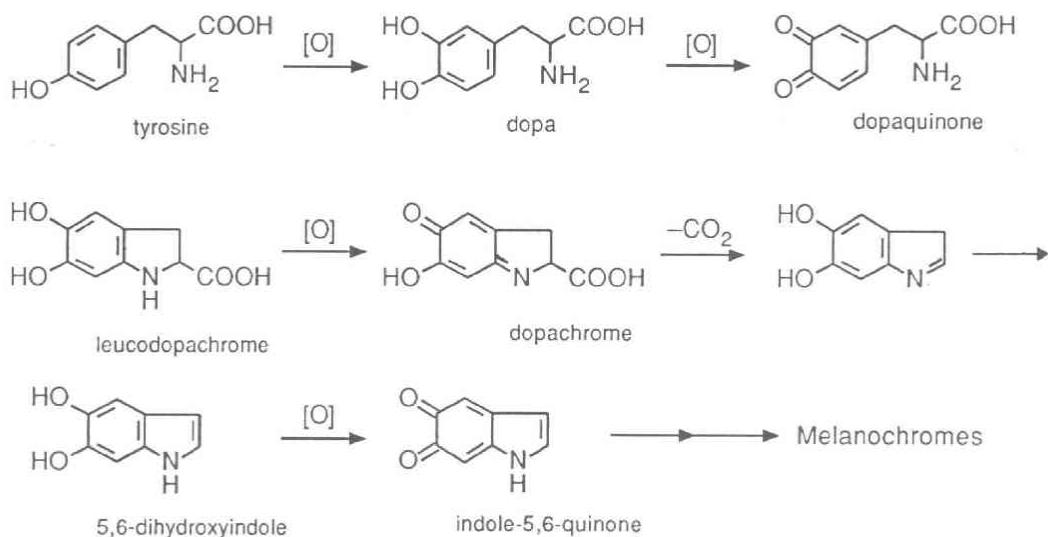
したがって **19** の生成過程では当然のことながら脱炭酸に先だって閉環反応が起きていること、また先に予想したようにそのときの生成物は **17** であったことを意味している。**19** が光学的にはほぼ純粋であるという非常に興味深い結果は、**18** (Scheme 4) に対して **17** の生成が極めて有利であったことを示しており、Scheme 23 に示すように静電的に安定な **70** の遷移状態 B がさらに互変異性体 C との平衡状態にあって、したがってアミノ基の位置が一方の二重結合のそばにほぼ固定されたためとみることができる。これを支持するような結果が N-Boc-tyrosine (**75**) を用いた反応より得られた。すなわち **75** を同様の条件で酸化するとこの置換基の立体障害はアミノ基の酸化を完全に抑制し、互いにジアステレオマーである環化生成体 **76**, **77** をほぼ 3 : 2 の比率で与えた。このことはアミノ基にあるかさ高い置換基が遷移状態でのアキシャル様の配座を不安定化し、遷移状態 A との平衡状態になるので立体選択性が減少したものと解釈することができる。



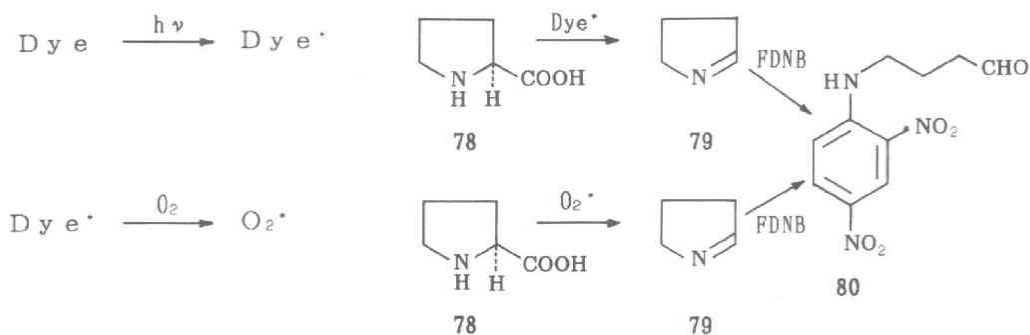
Scheme 23

以上で環化反応までの不斉誘導反応機構を解明することができたので、続くラクタム (19) に至る脱炭酸-酸化反応の機構について検討した。Scheme 24に示すように tyrosine からラクタムに至る反応経路は Raper によって提唱された melanin の生合成経路と酷似している⁴³⁾。おのおのの段階における反応機構は最近詳細に検討されている重要な過程である⁴⁴⁾。

そこで筆者は melanin 生合成経路における反応機構との比較で何等かの知見が得られることも期待してラクタム (19) に至る反応の詳細についてまず脱炭酸反応から検討した。環化成績体 (17) は前述のように純粋なものとして得ることができなかったため、proline (78) を 17 のかわりに用いることにした。上と同じ条件下で 78 を処理するとかなり速やかに酸化され、pyrroline (79) をほぼ定量的に生じた。得られた 79 は 2,4-ジニトロフルオロベンゼンを用いて DNP 化し、イミンが加水分解された安定形の DNP 誘導体 (80) として単離された (Scheme 25)。また、この反応はゆっくりではあるが脱気した条件下でも脱炭酸反応が進行することが TLC で認められた。しかし、増感剤 (ローズベンガル) なしでは酸素があっても反



Scheme 24



Scheme 25

応はまったく進行しなかった。したがってこの脱炭酸反応は励起された色素と活性酸素の両者による競争的なアミノ基の酸化によって引き起こされ、イミンを生ずるものと結論した。なお、この条件ではイミンからラクタム (81) への酸化の形跡は全く認められなかった。

つぎに78の反応を過酸化水素共存下に行ったところ僅かながら TLC 上で標品の2-ピロリドン (81) と一致するスポットの生成を認めた。一方、 α -ブチルヒドロペルオキシド存在下に反応を行うと81の収量が著しい増加を示した (Table 5)。

Proline (78) の実験によりこのような知見が得られたので、続いて tyrosine の酸化反応についても検討を行った。Tyrosine の酸化反応は当然のことながら増感剤や酸素、光の3つが

Table 5. Reaction conditions of L-proline and product yields.

	Imine (79)	Lactam (81)
1) Dye + O ₂ + hv	+++	—
2) Dye + O ₂	—	—
3) Dye + hv	+	—
4) O ₂ + hv	—	—
5) Dye + O ₂ + hv + H ₂ O ₂	+++	(+)
6) Dye + O ₂ + hv + tBuOOH	+	++

なければ全く進行しない。そこでこの反応系に過酸化物を除く働きのあるビルビン酸を共存させたところ⁴⁵⁾、ラクタム (19) の生成は完全に抑制され、別の不安定な中間体を少量蓄積することが TLC で認められ、これは水素化ホウ素ナトリウム還元により安定な 82 として同定された。この中間体はビルビン酸が存在しないときでも TLC 上で微量検出されることから脱炭酸で生じたピローリン体 (83) と考えられる。そこでこれを酸化してラクタム (19) に移行させる目的で過酸化水素を加えたところ、TLC では僅かながら 19 の増加を認めたものの大部分は他の中間体もろとも分解されて消失してしまった。一方、ヒープチルヒドロペルオキシドを反応系に共存させると TLC で 19 の生成の顕著な増加を示し、その収率はこれまでの 3 倍に相当する 46% にも達した (Table 6)。

Table 6. Reaction conditions of L-tyrosine and product yields.

	Acid (17)	Imine (83)	Lactam (19)
1) Dye + O ₂ + hv	+++	(+)	++
2) O ₂ + hv	—	—	—
3) Dye + O ₂	—	—	—
4) Dye + hv	—	—	—
5) Dye + O ₂ + hv + pyruvate	+++	+	—
6) Dye + O ₂ + hv + H ₂ O ₂	+++	—	++
7) Dye + O ₂ + hv + tBuOOH	(+)	—	++++

以上の結果から tyrosine の光増感酸素化反応の機構を Figure 13 に示すようなものとして説明することができる。すなわち増感された色素は酸素や基質を活性化し、活性酸素は基底状態の基質を酸素化し、また活性化された基質は三重項酸素と反応していずれも同一の酸素化物を与える。この過程はフェノール類では一般に競合的に起きると言われているので、tyrosine の反応の場合にも両者が並行しているものと仮定した。Tyrosine の反応は極めてゆっくり進行するが、これはこの段階で複雑なエネルギーの転移が競合してかなりの消光が起きているためと考えられる。酸素化生成物は一部還元されて水酸化物 (70) を生ずるがこれと並行して自動的な閉環反応を起こし、proline 型のアミノ酸 (17) となる。続いてこのアミノ酸 (17) は直接増感剤および活性酸素により競争的に酸化され、ラジカルイオンを生じ、直ちに脱炭酸を起こしてイミン (83) になる。さらにこれは系内に共存する過酸化物によって最終産物であるラクタム (19) に酸化される (Scheme 22, Table 6)。

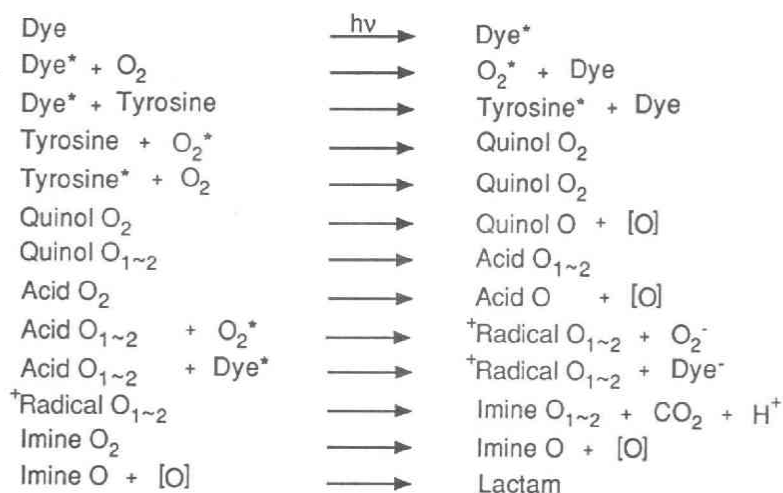
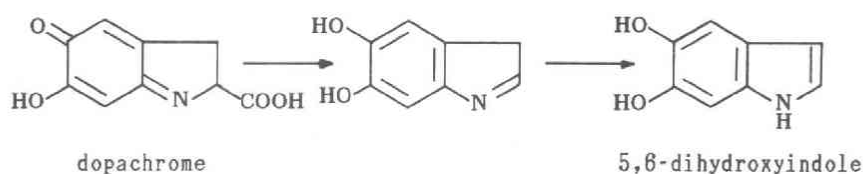


Figure 13

この反応は全体的にいくつかの偶然が重なった結果と考えられる。すなわち、tyrosine は難溶性のためごく一部分しか反応系に入らないので反応時間が長くなる。しかも 1 級アミノ基も有効な消光剤であるので後続の反応に十分な反応時間を与えている。またこのアミノ基が環化して 2 級アミンになると酸化電位が下がり、今度は酸化反応の基質に変化する。さらにこの反応は脱炭酸で生じたイミンを酸化するのに都合のよいヒドロペルオキシドを生ずる系であった。このような条件が複合的に働いて一気にラクタム (19) に導かれたものと考えられる。

以上で tyrosine の光増感酸素化反応の機構をほぼ解明することができた。これらの結果は

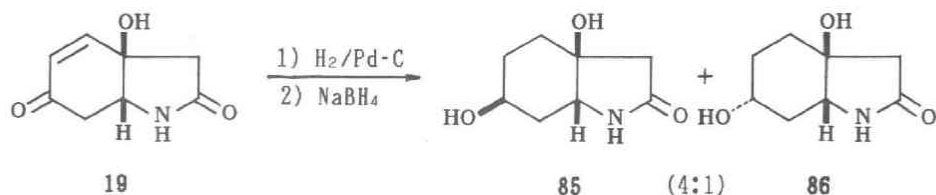
先に述べた melanin の生合成機構に 1 つの知見を与えることとなった。すなわち、dopachrome から 5, 6-dihydroxyindole への脱炭酸反応が Scheme 26 に示すように中間体としてイミンを生じ、さらにより安定なインドール骨格に導かれるとするものである。この過程が酵素的か、あるいは非酵素的かは不明ではあるがいずれにせよ活性酸素による酸素酸化反応が関わっていることは明白である。また、このような知見はおそらく他の生体成分の脱炭酸反応にも適用できるものと考えられる。



Scheme 26

第 2 節 (一)-Suspenol の合成

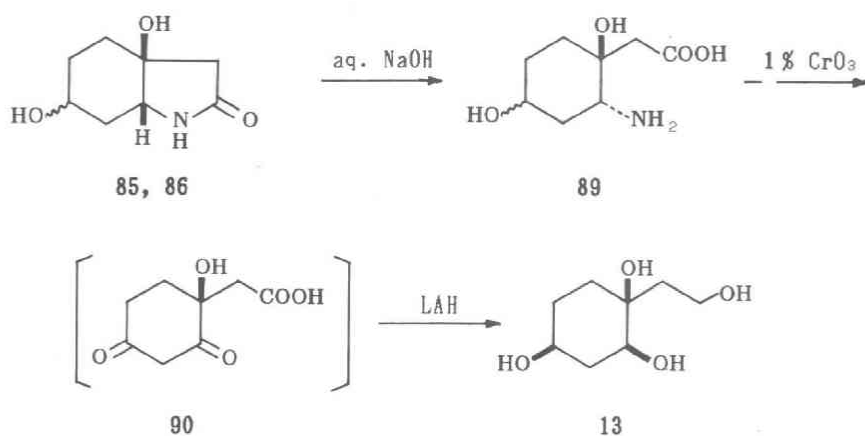
L-Tyrosine の光増感酸素化反応生成物 **19** は本合成目的には都合よく余分な炭素 1 個が脱炭酸で取り除かれてしまっていて、炭素骨格も酸素（および窒素）置換様式もすでに suspenol (**13**) に一致している。4 位のカルボニル基の還元は rengyoxide (**7**) の還元からも知られるようにエカトリアル (β) 水酸基を生ずるのが優先するものと予想されるし、2 位の α -アミノ基を β -水酸基に変換することも $\text{S}_{\text{N}}2$ 型の置換反応や酸化的脱アミノ反応および還元で達成できると思われる。ただアミド結合の加水分解は少し強いアルカリ条件を必要とすると思われるので副反応を避ける理由などから次のルートを採用した (Scheme 27)。



Scheme 27

まず **19** を 5 % パラジウム-炭素触媒下に接触還元して **84** とし引き続いて水素化ホウ素ナトリウム処理でジオール体とした。ここで得られたものは **85** と **86** のほぼ 4 : 1 の混合物であり、こ

の段階では分離することができなかったが、**85**はアセチル化したのちカラムクロマトグラフィーおよび再結晶により精製することもできる。ここでは**85, 86**の混合物、あるいはそのアセテート (**87, 88**) を水酸化ナトリウム水溶液中で80°で90分反応させ、アミド結合を加水分解して非天然のγ-アミノ酸 (**89**) とした。これを水溶液中にて1%クロム酸水溶液で酸化して単一のジケトン (**90**) にし、引続き精製することなくテトラヒドロフラン中でLAH還元することにより **suspenol** (**13**), $[\alpha]_D -1.8^\circ$ を得た。本品はベンズイル化によりトリベンズエート (**40**), $[\alpha]_D +21.3^\circ$ を与え、また**13**のアセテート (**36**) も含め、それぞれのスペクトルデータやクロマトグラフィーにおける挙動は天然品のものと一致した。以上により **suspenol** の絶対立体構造を**13**のように結論した (Scheme 28)。



Scheme 28

しかし、**suspenol** (**13**) の合成過程において、1%クロム酸水溶液を用いた酸化反応の収率が悪く、合成化学的に満足できるものではなく、また薬理活性試験の材料として十分な量を得ることができなかったため、現在別法による合成を検討している。

結 語

筆者は連翹に含まれる rengyol に代表される C_6-C_2 型化合物の生合成経路に関する興味から含有成分の検索を行ったところ、微量ながら新たに2つの新多価アルコール, isorengyol, suspenol および3つの新配糖体 rengyoside A, B および C を単離することができたのでそれらの構造を明らかにした。これらの画分はリグナン類に富んでおり、また TLC でも多種のスポットが観察されることから微量ながらもまだかなりの数の C_6-C_2 型化合物の存在の可能性があり、また未知とされている C_6-C_2 型化合物の生合成経路および生物活性に関する研究において多くの知見をもたらすものと思われる。

これらの結果をふまえて、筆者はまず構造上関連性の高い7種の化合物, rengyol, rengyoxide, rengyolone, salidroside, cornoside, rengyoside A および B について生合成経路のひとつの仮定を提案し、それに従った生合成様の化学変換を行うことができた。この結果はこの仮定を中心としてさらに様々な C_6-C_2 型化合物、例えば forsythoside 類への生合成にまで拡大するのに有効である。また同時に植物体内における phenylpyruvic acid から salidroside への生合成的変換を実証する必要性も生じてくる。

またこの生合成様の化学変換の中で筆者は活性酸素種、特に一重項酸素を用いた光増感酸素化反応を取り入れた。この酸素酸化反応を L-tyrosine に応用し、エナンチオ選択的なインドリン骨格の形成を行い、さらに (–)-suspenol に導くことができた。これらの結果は他のフェノール誘導体の酸素酸化反応に応用できるとともに melanin の生合成における脱炭酸反応の機構に新たな示唆を与えるものである。

一重項酸素は生体の光傷害をもたらすという悪の作用もあるが、抗癌剤として重要な bleomycine の活性発現機構において重要な役割を果たすことが知られており⁴⁶⁾、増感剤を助剤とする光増感酸素化反応を用いた癌細胞破壊治療が行われ、効果を発揮している⁴⁷⁾。このように生体内では一重項酸素および一重項酸素を生ずる酵素錯体が種々の重要な役割を果たしていることが予想される。また、一重項酸素はラジカル剤ではないので無差別的な酸素酸化による重大な傷害を起こす可能性は極めて小さい。さらに筆者はこの光増感反応で発生する一重項酸素を用いたフェノール類の酸素酸化反応による生成物の多くが抗菌活性を示すことを見いだした (Table 7)^{19,48)}。

Table 7. Antibacterial activity of photooxygenation products against Staphylococcus aureus.

Compound	Activity (1 mg/ml)
Rengyolone (8)	+
Cornoside (10)	-
Hallelone (64)	-
59	+
60	+
61	+

最近一重項酸素の確実な検出法が見いだされたばかりであり³⁾, 今後生体内における一重項酸素の研究が飛躍的に進展することが期待される,

謝

辞

本研究に際し、終始ご懇篤なご指導、ご鞭達を賜りました東北大学薬学部教授故曳野 宏先生、並びに南原 利夫先生に謹んで御礼申し上げます。

また本研究について終始細部に至るまでご指導、ご助言下さいました東北大学薬学部助教授遠藤 勝也先生に心より厚く御礼申し上げます。

本研究を進めるにあたり常に温かいご支援を賜りました東北大学薬学部教授高野 誠一先生、福本 圭一郎先生、東北大学教養部教授堀野 博先生、東北大学薬学部助教授小笠原 国郎先生、井原 正隆先生に深く御礼申し上げます。

さらに種々の面でご助力をいただきました大島 吉輝博士をはじめ、東北大学薬学部生物薬品製造学講座の諸氏に深謝致します。

本実験において貴重な hallerone の標品を提供していただいたイタリア国の I. Messina 博士に謹んで御礼申し上げます。

さらに種々の機器分析を担当して下さいました東北大学薬学部中央分析室の皆様に深謝致します。

最後に本研究に着手して以来5年の間常に精神的あるいは経済的な面で援助していただきました父 瀬谷 清見、母 允子に厚く御礼申し上げます。

第4章 実験の部

本実験において、融点測定は三田村理研の一視野式微量融点測定装置（未補正）、マスペクトルは日立 M-52 型、日本電子 JMS-01SG-2 型および日本電子 JEOL DX303 質量分析計、IR スペクトルは島津 IR-27G 型赤外線分光光度計、 ^1H NMR および ^{13}C NMR スペクトルは日本電子 JEOL FX-90A 型、日本電子 JEOL PS-100 型および日本電子 JEOL JNM-GX500 型核磁気共鳴測定装置、旋光度は日本分光 DIP-4 型旋光計を用いてそれぞれ測定した。 ^1H NMR および ^{13}C NMR の化学シフトは内部標準として用いた TMS から低磁場側に δ 値で表した。

TLC には Merck Kieselgel 60 F₂₅₄、カラムクロマトグラフィーの充填剤には Merck Kieselgel 60、東洋曹達工業 Toyopearl HW-40 fine および Pharmacia Fine Chemicals Sephadex LH-20 fine を用いた。また HPLC は島津 HLC-803 型高速液体クロマトグラフ、検出器は東洋曹達工業 RI-8 検出計、カラムの充填剤として東洋曹達工業 LS-410K (7.5 mm i.d./30 cm)、移動相は水を用いた。

なお光増感酸化反応は以下の条件で行った。すなわち反応液を耐熱ガラス容器（光源の外側を水冷し、その外側の容器に反応液を入れる）に入れ、 O_2 ガスを通気しながらハロゲンランプ（USHIO, ICV 100-200 GS）で照射する。ただし、反応溶媒が MeOH, acetone, AcOEt の場合には必要に応じて水冷した。

第1節 第1章付属実験

レンギョウ果実成分の単離

田村商会（東京）より購入した乾燥レンギョウ果実（500 g）を Figure 6 に示したように MeOH (2l, 3 回) で冷時抽出し、その抽出液を合わせて減圧下に濃縮することによりメタノールエキスを (50 g) を得た。これを AcOEt (300 ml) に懸濁し、水 (100 ml, 3 回) で分配したのち水層を *n*-BuOH (100 ml, 3 回) で再び分配し、*n*-BuOH 層を減圧下に濃縮して *n*-BuOH 可溶画分 (9.4 g) を得た。

ついで *n*-BuOH 可溶画分を Figure 7 に示したとおり、シリカゲル (500 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、Fr. 1 (1.66 g), Fr. 2 (1.93 g), Fr. 3 (826 mg) および Fr. 4 (2.90 g) の各画分を得た。

Rengyol (6) を主成分とする Fr. 2 の 150 mg を HPLC に付し、1.0 ml/min の速度で流出することにより、isorengyol (12, T_R 6.2 min, 1.2 mg) と rengyol (T_R 10.8 min, 124 mg) を得

た。

Fr. 3 を Sephadex LH-20 を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、MeOH で溶出して Fr. 5 (120 mg), Fr. 6 (239 mg) および Fr. 7 (366 mg) の各画分を得た。Fr. 6 をシリカゲル (40 g, CHCl₃-MeOH, 4: 1) および Toyopearl HW-40 (MeOH) の各カラムクロマトグラフィーに付し、Fr. 17 (9 mg) と Fr. 18 (18 mg) を得た。Fr. 17 の TLC では suspenol (13) のスポットが R_f 0.42 (CHCl₃-MeOH, 2: 1, オレンジ色) にみられた。Fr. 17 を Ac₂O と pyridine を用いてアセチル化反応に付したのち、その生成物 (12 mg) をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (2: 1) 流出分より suspenol のアセテート (36, 6 mg) を得た。

Fr. 18 (18 mg) を Ac₂O と pyridine を用いてアセチル化反応に付したのち、その生成物 (26 mg) をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、MeOH-CHCl₃ (9: 1) 流出分より rengyoside C のアセチル体 (44, 5 mg) を得た。

Fr. 4 (2.90 g) を Sephadex LH-20 (MeOH) およびシリカゲル (50 g, CHCl₃-MeOH, 3: 1) の各カラムクロマトグラフィーに付し、rengyoside A (14, 11 mg) と Fr. 15 (8 mg) を得た。

Fr. 15 (8 mg) を HPLC に付し、0.5 ml/min の速度で流出し、保持時間4.2分のピークとして rengyoside B (15, 1.2 mg) を得た。

Fr. 7 (360 mg) を Sephadex LH-20 (300 ml, MeOH), Toyopearl HW-40 (200 ml, MeOH) およびシリカゲル (20 g, CHCl₃-MeOH, 5: 1) の各カラムクロマトグラフィーにて分画精製し、salidroside (11, 7 mg) を得た。

1, 4-Cyclohexanediol のモノアセチル化とそれに続く 4-Acetoxycyclohexanone (2) への酸化

1, 4-Cyclohexanediol (5.91 g, 50 mmole) の CH₂Cl₂ 溶液 (60 ml) に pyridine (8 ml, 0.1 mole), Ac₂O (14 ml, 0.15 mole) を加えたのち室温で 8 時間攪拌する。過剰の反応試薬を氷水で処理したのち減圧下に留去し、残留物をシリカゲル (150 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-AcOEt (1: 2) 流出分よりモノアセテート 3.85 g (49%) およびジアセテート 4.97 g (50%) を得た。

モノアセテート；無色粉末；¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.04 (3H s, OAc), 3.80 (1H m, C4-H), 4.83 (1H m, C1-H)。

ジアセテート；無色ブリズム晶；mp 34.5-35.0° (CH₂Cl₂)；IR (neat) cm⁻¹: 1720 (ester)；¹NMR (CDCl₃) δ: 2.05 (6H s, OAc), 4.87 (2H m, C1, 4 H)；MS *m/z*: 201 (M⁺+1), 140 (M⁺-AcOH), 80 (M⁺-2AcOH, base peak)。

ついでモノアセテート (4.35 g, 27.5 mmole) を acetone (20 ml) に溶かし、Jones 試薬

(10 ml) を徐々に加えたのち、室温で2.5時間攪拌する。反応液に水を加え、AcOEt で抽出する。AcOEt 層を飽和 NaCl 水で洗浄したのち MgSO₄ で乾燥し、溶媒を減圧下に留去し、無色油状の **20** (3.73 g, 87%) を得た。

20; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.8–2.3 (4H m, C3, 5-H₂), 2.10 (3H s, OAc), 2.3–2.7 (4H m, C2, 6-H₂), 5.19 (1H m, C4-H); MS *m/z*: 114 (M⁺-Ac+1), 96 (M⁺-AcOH, base peak), 68 (M⁺-AcOH-CO).

ケトン (**4**) と ethyl bromoacetate を用いた Reformatsky 反応

窒素気流下、希 HCl, EtOH, acetone の順に洗浄し、120°で3時間加熱した Zn 粉末 (2.5 g), ケトン (**20**, 1.24 g, 7.94 mmole) および ethyl bromoacetate (1.06 ml, 9.53 mmole) の無水 benzene 溶液 (20 ml) を還流条件下 (90°) で1時間攪拌する。反応液に AcOH (3 ml) を加えた後、水でうすめて AcOEt で抽出する。AcOEt 層を飽和 NaCl 水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥したのち溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。Hexane-ether (3: 2) 溶出分より無色油状の **21** (0.86 g, 41%) と **22** (0.58 g, 29%) を得た。

21; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H t, *J*=7 Hz, OCH₂CH₃), 2.03 (3H s, OAc), 2.44 (2H s, C7-H₂), 3.51 (1H s, OH), 4.16 (2H q, *J*=7 Hz, OCH₂CH₃), 4.66 (1H m, C4-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14.1 q (Me), 21.3 q (Me), 26.6 t (C-3, 5), 34.9 t (C-2, 6), 45.6 t (C-7), 60.6 t (CH₂), 68.5 s (C-1), 72.2 d (C-4), 170.5 s (C=O), 172.4 s (C-8).

22; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.28 (3H t, *J*=7 Hz, OCH₂CH₃), 2.04 (3H s, OAc), 2.50 (2H s, C7-H₂), 3.55 (1H s, OH), 4.17 (2H q, *J*=7 Hz, OCH₂CH₃), 4.95 (1H m, C4-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 14.2 q (Me), 25.8 t (C-3, 5), 32.3 t (C-2, 6), 45.6 t (C-7), 60.6 t (CH₂), 69.2 s (C-1), 69.6 d (C-4), 170.4 s (C=O), 172.6 s (C-8).

アセテート (**21**) の LAH 還元

窒素気流中、氷冷下に LAH (38 mg, 1.0 mmole) を ether (5 ml) に懸濁し、ついで ether (10 ml) に溶かした **21** (122 mg, 0.5 mmole) を20分間滴下し、室温で30分間攪拌したのちさらに2時間加熱還流する。過剰の LAH を25% NH₃ 水で処理し、無機質を濾別後溶媒を留去する。残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、10% MeOH-CHCl₃ 流出分より無色プリズム晶 **6** (74 mg, 93%) を得た。

6; mp 123–124° (MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.67 (2H t, *J*=7 Hz, C7-H₂), 3.51 (1H m, C4-H), 3.72 (2H t, *J*=7 Hz, C8-H₂); ¹³C NMR (pyridine-d₅) δ: 31.7 t (C-3, 5), 36.1 t (C-2, 6), 45.1 t (C-7), 58.8 t (C-8), 69.7 d (C-4), 70.0 s (C-1). このスペクトルデータは天然の

rengyol のそれと一致した。

アセテート (22) の LAH 還元

21 の場合と全く同じ条件で 22 (122 mg, 0.5 mmole) の LAH 還元 (38 mg, 1.0 mmole) を行うことにより、無色プリズム晶 (CH_2Cl_2 -MeOH-AcOEt) の 12 (76 mg, 95%) を得た。

12; mp 107–108°; ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.75 (2H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 3.60 (1H m, C4-H), 3.74 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂); ^{13}C NMR (pyridine- d_5) δ : 30.9 t (C-3, 5), 34.3 t (C-2, 6), 42.9 t (C-7), 58.6 t (C-8), 67.4 d (C-4), 71.2 s (C-1); MS m/z : 142 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 115 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_4\text{OH}$), 103, 98.

エステル体 21, 22 のブロム化

Reformatsky 反応生成物 21, 22 (3: 2, 244 mg, 1.0 mmole) を分離することなくこれに 30% HBr/AcOH (2 ml) と Ac_2O (1 ml) を直接加え、80°で 2.5 時間攪拌する。反応液に氷水を加え、 CH_2Cl_2 で抽出する。 CH_2Cl_2 層を 5% NaHCO_3 水、飽和 NaCl 水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。得られた粗生成物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ether (3: 1) 溶出分より無色油状物 28 (93 mg, 30%) および 29 (140 mg, 46%) を得た。

28; IR (neat) cm^{-1} : 1740 (ester); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.18 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 2.05 (3H s, OAc), 2.97 (2H s, C7-H₂), 4.16 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.67 (1H m, C4-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.2 q (Me), 28.0 t (C-3, 5), 38.7 t (C-2, 6), 50.3 t (C-7), 60.7 t (CH_2), 66.6 s (C-1), 71.5 d (C-4), 169.1 s (C-8), 170.4 s (C=O); MS m/z : 167 ($\text{M}^+-\text{Br}-\text{AcOH}$), 121, 93.

29; IR (neat) cm^{-1} : 1735 (ester); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.19 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 2.04 (3H s, OAc), 2.98 (2H s, C7-H₂), 4.17 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 5.00 (1H m, C4-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 14.3 q (Me), 21.4 q (Me), 27.1 t (C-3, 5), 35.5 t (C-2, 6), 50.9 t (C-7), 60.6 t (CH_2), 68.1 s (C-1), 68.1 d (C-4), 169.2 s (C-8), 170.2 s (C=O); MS m/z : 219, 217 ($\text{M}^+-\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$), 167 ($\text{M}^+-\text{AcOH}-\text{Br}$), 139, 121, 93.

ブロモエステル (28, 29) の脱臭化水素反応

1) 窒素気流下、28 と 29 (2: 3, 0.78 g, 2.54 mmole) を無水 benzene (5 ml) に溶かし、室温で DBU (0.35 ml, 2.54 mmole) を加えた後、還流条件で 1 時間攪拌する。反応液に希 H_2SO_4 を加えて中性にしたのち水を加え、AcOEt で抽出する。AcOEt 層を飽和 NaCl 水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、溶媒を減圧下に留去したのち粗生成物をシリカゲル (40 g) を用いたカラ

ムクロマトグラフィーに付す。Hexane-AcOEt (5:1) 流出分より無色油状の **27** (0.57 g, 100%) を得た。

27; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 2.05 (3H s, OAc), 4.13 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.96 (1H m, C4-H), 5.65 (1H brs, C7-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.3 q (Me), 21.3 q (Me), 25.5 t (C-5), 31.5 t (C-3), 32.2 t (C-6), 33.8 t (C-2), 59.6 t (CH_2), 70.6 d (C-4), 114.3 d (C-7), 159.9 s (C-1), 166.4 s (C-8), 170.4 s (C=O); MS m/z : 181, 166 (M^+-AcOH , base peak), 138 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1$), 120, 93; HRMS: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$; 226.1224. Found: 226.1220.

2) 窒素気流下, **28**と**29** (2: 3, 31 mg, 0.1 mmole) を無水 benzene (1 ml) に溶かし, 室温で DBU (0.2 ml, 0.13 mmole) を加えたのち, 還流条件下で 5 時間攪拌する。ついで1)の場合と同様に処理して**26**と**27** (5: 1, 25 mg, 100%) を得た。

26; 無色油状物; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 2.16 (3H s, OAc), 2.95 (2H brs, C7-H₂), 4.12 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.98 (1H m, C4-H), 5.40 (1H m, C2-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 14.3 q (Me), 21.4 q (Me), 26.2 t (C-5), 27.4 t (C-6), 30.8 t (C-3), 42.9 t (C-7), 60.6 t (CH_2), 69.2 d (C-4), 122.2 d (C-2), 131.1 s (C-1), 170.7 s (C=O), 171.5 s (C-8); MS m/z : 166 (M^+-AcOH), 152 ($\text{M}^+-\text{CO}_2\text{Et}$), 138 ($\text{M}^+-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}-1$), 120, 93, 92, 91 (base peak), 88; HRMS: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_4$; 226.1224. Found: 226.1184.

3) $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ (20 g) に**21** (122 mg, 0.5 mmole) の ether 溶液 (10 ml) を加え減圧条件下 60–70°で 6 時間反応させる。反応物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-AcOEt (1: 4) 流出分より**26**と**27** (4: 1, 25 mg, 22%) を得た。

4) **21**および**22** (3: 2, 244 mg, 10 mmole) の DMSO 溶液 (1 ml) を190°で10.5時間還流したのち反応液に水を加え, ether で抽出する。Ether 層を飽和 NaCl 水で洗浄し, MgSO_4 で乾燥したのち溶媒を減圧下に留去する。得られた粗生成物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-AcOEt (1: 9—1: 4) 溶出分より**26**, **27** (3: 1, 38 mg, 17%) とそれらの脱アセチル体 (50 mg, 27%) を得た。

26の脱アセチル体; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 4.14 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 5.63 (1H brs, C7-H)。

27の脱アセチル体; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 2.96 (2H brs, C7-H₂), 3.92 (1H m, C4-H), 4.13 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 5.43 (1H m, C2-H)。

5) 窒素気流下**21**と**22** (1.83 g, 7.49 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) に pyridine (1.09 ml) を加え, ついで 25% SOCl_2 溶液 (5.35 ml) を氷冷下で加えたのち, 室温で 2.5 時間攪拌する。反応液を減圧下に留去したのち残留物に水を加え, CH_2Cl_2 で抽出する。 CH_2Cl_2 層を飽和 NaCl 水で洗浄し, MgSO_4 で乾燥したのち溶媒を減圧下に留去する。粗生成物をシリカゲル

(20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-AcOEt (3: 1) 溶出分より**26**と**27** (1: 3, 1.66 g, 98%) を得た.

アセテート (**26**, **27**) の脱アセトキシル化

窒素気流下, **26**と**27** (3: 1, 1.20 g, 5.31 mmole) を無溶媒, 295°で4時間加熱する. 反応物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (1: 5) 溶出分より**30**と**31** (10: 7, 202 mg) を得, **26**と**27** (5: 1, 655 mg) を回収した.

30; 無色油状物; IR (neat) cm^{-1} : 1735 (ester); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.26 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 3.02 (2H s, C7-H₂), 4.10 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 5.3-5.8 (3H m, オレフィン水素); MS m/z : 166 (M^+), 94, 91, 89 (base peak); HRMS: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2$; 166.0993. Found: 166.0988.

ジェン (**30**) の光増感酸化反応

30および**31** (170 mg) と Rose Bengal (30 mg) の MeOH 溶液 (150 ml) に氷冷下で1.5時間照射する. 反応液を低温で注意深く濃縮し, 残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (4: 1) 溶出分より**33** (102 mg, 89%) および未反応の**31** (69 mg) を得た.

33; 無色油状物; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H t, $J=8$ Hz, OCH_2CH_3), 2.66 (2H dd, $J=15, 8$ Hz, C7-H₂), 4.16 (2H q, $J=8$ Hz, OCH_2CH_3), 4.64 (1H m, C4-H), 6.66 (1H dd, $J=10, 1$ Hz, C2-H), 6.69 (1H d, $J=10$ Hz, C3-H); MS m/z : 180, 166 (M^+-O_2), 110, 91 (base peak); HRMS: Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$; 198.0892. Found: 198.0919.

31; 無色油状物; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.23 (3H t, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 3.58 (2H s, C7-H₂), 4.12 (2H q, $J=7$ Hz, OCH_2CH_3), 7.26 (5H brs, phenyl); MS m/z : 164 (M^+), 91 (base peak).

エンドペルオキシド (**33**) の 2, 3-dehydrorengyol (**34**) への還元

窒素気流下, LAH (17.1 mg, 0.45 mmole) を ether (0.25 ml) に溶かし, **33** (19.8 mg, 0.1 mmole) の ether 溶液 (0.75 ml) を氷冷下にゆっくり滴下する. ついで室温で10分間攪拌したのち, 還流条件下に3時間攪拌する. LAH を 25% NH_3 水で処理し, 無機質を濾去後, 溶媒を減圧下に留去する. 残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, 10% MeOH- CHCl_3 溶出分より**34** (15.2 mg, 96%) を得た.

34; 無色油状物; ^1H NMR (CD_3OD) δ : 3.68 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂), 4.03 (1H m, C4-H), 5.65 (1H d, $J=10$ Hz, C2-H), 5.70 (1H dd, $J=10, 2$ Hz, C3-H); ^{13}C NMR (pyridine- d_5) δ : 29.7 t (C-5), 34.3 t (C-6), 44.9 t (C-7), 58.7 t (C-8), 66.3 d (C-4), 69.3 s (C-1), 133.5 d (C-2),

134.5 d (C-3); MS m/z : 140 (M^+-H_2O), 112 ($M^+-C_2H_6O$).

2-Dehydrorengyol (34) の rengyol (6) への水素添加反応

2-Dehydrorengyol (34, 7.8 mg, 0.049 mmole) の MeOH 溶液 (1 ml) に 5% Pd-C (10 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌しながら水素添加する。触媒を濾別したのち溶媒を減圧下に留去し、得られた残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、10% MeOH-CHCl₃ 流出分より **6** (7.4 mg, 94%) を得た。

6; 無色ブリズム晶; mp 121–123° (MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.67 (2H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 3.50 (1H m, C4-H), 3.74 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂)。このものはスペクトルデータにおいて天然の天然の rengyol と一致した。

エンドペルオキシド (33) の水素添加反応

エンドペルオキシド (33, 30 mg, 0.15 mmole) の EtOH 溶液 (2 ml) に 5% Pd-C (30 mg) を加え、室温で 1 時間攪拌しながら水素添加する。触媒を濾別したのち、溶媒を減圧下留去し、得られた残留物をシリカゲル (15 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、10% MeOH-CHCl₃ 溶出分より **35** (11 mg) を得た。

35; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H t, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃), 2.42 (2H s, C7-H₂), 3.57 (1H m, C4-H), 4.15 (2H q, $J=7$ Hz, OCH₂CH₃)。

エステル (35) の rengyol (6) への LAH 還元

LAH (1.0 mg, 0.026 mmole) を ether (0.5 ml) に溶かし、**35** (4.3 mg, 0.021 mmole) の ether 溶液 (0.5 ml) をゆっくり滴下する。室温で 1 時間攪拌したのち、過剰の LAH を水飽和 ether で処理し、無機質を濾別後溶媒を減圧下に留去する。残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、10% MeOH-CHCl₃ 流出分より **6** (2.8 mg) を得た。

6; ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.67 (3H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 3.55 (1H m, C4-H), 3.73 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂)。このスペクトルデータは天然の rengyol のものと一致した。

Isorengyol (12)

無色粉末; IR (nujol) cm⁻¹: 3500 (OH); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.75 (3H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 3.60 (1H m, $W_H=9$ Hz, C4-H), 3.73 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂); MS m/z : 142 (M^+-H_2O), 115 ($M^+-C_2H_4OH$), 103, 98 ($M^+-C_2H_4OH-H_2O+1$, base peak)。

Suspenol acetate (36)

無色油状物；IR (neat) cm^{-1} : 3500 (OH), 1740 (ester); ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.02, 2.03, 2.09 (各 3H s, OAc), 4.20 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂), 4.71 (2H m, C2, 4-H); MS m/z : 303 (M^++1), 285 ($\text{M}^++1-\text{H}_2\text{O}$), 215 ($\text{M}^++1-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OAc}$), 182 (M^+-2AcOH), 155, 139, 129, 122 (base peak), 102, 95; HRMS: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{O}_7$ (M^++1): 303.1442. Found: 303.1436.

2-Dehydrorengyol (34) のエポキシ化

窒素気流中、氷冷下に **34** (41 mg, 0.26 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (20 ml) に MCPBA (67 mg, 0.39 mmole) を加え、室温で終夜攪拌する。無機質を濾去したのち、反応液を低温で減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、5% $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 流出分より無色油状物 **38** (45 mg, 100%) を得た。

38; ^1H NMR (CD_3OD) δ : 1.2–1.7 (4H m, C5, 6-H₂), 1.83 (2H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 3.24 (1H dd, $J=4, 1$ Hz, C3-H), 3.38 (1H d, $J=4$ Hz, C2-H), 3.85 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂), 3.8–4.0 (1H m, C4-H); MS m/z : 156 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 139.

エポキシド (38) のアセチル化

エポキシド (**38**, 42 mg, 0.24 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (5 ml) に Ac_2O -pyridine (1: 2, 2 ml) を加え、室温で終夜攪拌する。反応液を濃縮したのち残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、 AcOEt -hexane (1: 1) 流出分よりジアセチル体 (41 mg, 66%) を得た。

38 のジアセチル体; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.4–1.8 (4H m, C5, 6-H₂), 1.95 (2H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 2.05, 2.11 (各 3H s, OAc), 2.66 (1H brs, OH), 3.28 (1H dd, $J=4, 1$ Hz, C3-H), 3.49 (1H dd, $J=4, 2$ Hz, C2-H), 4.30 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂), 5.07 (1H dt, $J=5, 1$ Hz, C4-H).

エポキシド (38) の酸処理

エポキシド (**38**, 1.0 mg) に希 HCl (1 ml) を加え、室温にて 2 時間攪拌する。反応液を減圧下に留去したのち、 Ac_2O -pyridine (1: 2, 0.3 ml) を加え、さらに 2 時間攪拌する。反応液を減圧下に留去し、残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。 AcOEt -hexane (1: 1) 溶出分より **39** のジアセチル体 (1.5 mg) を得た。

39 のジアセチル体; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.4–2.1 (4H m, C5, 6-H₂), 1.99 (2H t, $J=8$ Hz, C7-H₂), 2.08, 2.10 (各 3H s, OAc), 3.9–4.2 (3H m, C2-H and C8-H₂), 4.70 (1H dd, $J=8, 3$ Hz, C3-H), 5.23 (1H dt, $J=4.5, 3$ Hz, C4-H); MS m/z : 180 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{AcOH}$), 138 (M^+-2AcOH , base peak).

38のジアセテートの LAH 還元

エポキシドのジアセテート (41 mg, 0.16 mmole) の無水 ether 溶液 (5 ml) に LAH (12 mg, 0.32 mmole) を加え、室温で2時間攪拌する。反応液を水飽和 ether で処理したのち、無機質を濾去し、溶媒を減圧下に留去し、得られた残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付す。10% MeOH-CH₂Cl₂ 流分より **13** (21 mg, 75%) と副生成物 **39** (6 mg, 22%) を得た。

13; ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.69 (2H t, $J=8$ Hz, C7-H₂), 3.54 (1H m, C4-H), 3.72 (2H t, $J=8$ Hz, C8-H₂), 3.74 (1H dd, $J=6, 3$ Hz, C2-H); MS m/z : 156, 139 (M^+-2H_2O-1), 122 (C₈H₁₀O, base peak). このものは TLC (R_f 0.42 (CHCl₃-MeOH, 2: 1)) において天然の suspenol と一致した。

合成 suspenol (**13**) のアセチル化

先の LAH 還元の生成物 (**13**, 2 mg) に Ac₂O-pyridine (1: 2, 1 ml) を加え、終夜攪拌する。反応液を減圧下に濃縮し、**36** (2 mg) を得た。

36; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.02, 2.03, 2.09 (各 3H s, OAc), 4.19 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂), 4.5-4.8 (2H m, C2, 4-H). このスペクトルデータは天然の suspenol のアセチル体のものと一致した。

Rengyoside A (**14**)

非結晶性物質; $[\alpha]_D -11.0^\circ$ (c 0.18, MeOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.2-2.0 (8H, C2', 3', 5', 6'-H₂), 1.67 (2H t, $J=8$ Hz, C7'-H₂), 3.4-4.1 (6H, C2, 3, 4, 5-H and C6-H₂), 3.55 (1H m, W_H=20 Hz, C4'-H), 3.79 (2H t, $J=8$ Hz, C8'-H₂), 4.24 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H); FDMS m/z : 344 (M^++Na-1).

Rengyoside A (**14**) のアセチル化

Rengyoside A (**14**, 2 mg) と Ac₂O-pyridine (1: 2, 0.5 ml) の混合液を室温で終夜攪拌する。反応液を減圧下に留去した残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、無色油状物 **45** (2 mg) を得た。

45; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.68 (2H t, $J=8$ Hz, C7'-H₂), 2.00, 2.01, 2.02, 2.04 2.08 (各 3H s, OAc), 3.6-3.8 (1H m, C7-H), 3.69 (2H t, $J=8$ Hz, C8'-H₂), 4.16 (1H dd, $J=12, 2$ Hz, C6-H), 4.23 (1H dd, $J=12, 5$ Hz, C6-H), 4.49 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H), 4.70 (1H m, W_H=20 Hz, C4'-H); MS m/z : 331 (C₁₄H₁₉O₁₁), 200, 169, 141, 107, 43.

Rengyoside A (14) の酵素加水分解

Rengyoside A (14, 2 mg) と粗ヘスペリジナーゼ (1 mg) のクエン酸—リン酸緩衝液 (pH 4.1, 1 ml) を40°で終夜インキュベートする。反応液を減圧下に濃縮したのち、残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-MeOH 流分より rengyol (6) と glucose (R_f 0.32, MeOH-CHCl₃-HCOOH, 10: 24: 1) を得た。

6; ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.66 (2H t, \underline{J} =7 Hz, C7-H₂), 3.71 (2H t, \underline{J} =7 Hz, C8-H₂), 3.51 (1H m, C4-H); MS $\underline{m/z}$: 142 (M⁺-H₂O), 115 (M⁺-C₂H₅O), 98 (base peak); TLC: R_f 0.63 (CH₂Cl₂-MeOH, 3: 1)。

Silver carbonate を用いた縮合反応による14の合成

窒素気流中、6 (106 mg, 0.66 mmole) と Ag₂CO₃ (273 mg, 0.99 mmole) の無水 benzene-ether (9: 1) 懸濁液 (5 ml) を室温で1.5時間攪拌したのち、42 (674 mg, 1.64 mmole) の無水 benzene 溶液 (5 ml) と Ag₂CO₃ (218 mg, 0.79 mmole) を加え、終夜攪拌する。無機質を濾去したのち溶媒を減圧下に留去し、得られた濃縮物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、5% MeOH-CH₂Cl₂ 流出分より縮合物 (83 mg, 26%) を得、また原料の 6 (173 mg) を回収した。

ついて縮合物 (35 mg, 0.071 mmole) と K₂CO₃ (49 mg, 0.036 mmole) の MeOH (5 ml) 溶液を室温で1時間攪拌する。無機質を濾去したのち反応液をシリカゲル (15 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-MeOH (4: 1) 流出分より14 (23 mg, 100%) を得た。

β-Galactosidase を用いた縮合反応による14の合成

Rengyol (6, 0.86 g, 5.37 mmole) と41 (0.34 g, 1.34 mmole) をリン酸緩衝液 (0.1 M, pH 5, 70 ml) に溶かし、β-galactosidase (230 mg) を加え、35°で3時間インキュベートする。反応液を減圧下に濃縮したのち濃縮物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-MeOH (4: 1) 溶出分より14 (123 mg, 29%) を得、また 6 (793 mg) を回収した。

Rengyoside B (14)

非結晶性物質; IR (nujol) cm⁻¹: 3300 (OH), 1700 (ester); ¹H NMR (CD₃OH) δ: 4.25 (1H d, \underline{J} =7 Hz, C1-H); FDMS $\underline{m/z}$: 358 (M⁺+K-H), 359 (M⁺+K)。

Rengyoside B (14) のアセチル化

Rengyoside B (14, 1 mg) を Ac₂O-pyridine (1: 2, 0.3 ml) でアセチル化し、無色油状物とし

て**43**を得た.

43; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.86 (2H t, $J=7$ Hz, $\text{C7}'\text{-H}_2$), 2.01, 2.03, 2.06, 2.08 (各 3H s, OAc), 4.16 (1H brd, $J=12$ Hz, C6-H), 4.23 (1H dd, $J=12, 5$ Hz, C6-H), 4.50 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H); MS m/z : 331 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_{11}$), 123, ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}-\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_{11}$), 109, 43 (base peak).

Rengyoside B (**15**) の酵素加水分解

Rengyoside B (**15**, 0.5 mg) を**14**の場合と同様に処理して rengyoxide (**7**) と glucose (Rf 0.32, $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3-\text{HCOOH}$, 10: 24: 1) を得た.

7; IR (nujol) cm^{-1} : 3400 (OH), 1700 (ketone); MS m/z : 158 (M^+), 140 ($\text{M}^+-\text{H}_2\text{O}$), 113 ($\text{M}^+-\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$), 18 (base peak).

Silver carbonate を用いた縮合反応による**15**の合成

窒素気流中, **7** (55 mg, 0.35 mmole) と Ag_2CO_3 (217 mg, 0.53 mmole) の無水 benzene 懸濁液 (10 ml) を室温で 1 時間攪拌したのち, **42** (216 mg, 0.53 mmole) の無水 benzene 溶液 (5 ml) と Ag_2CO_3 (218 mg, 0.79 mmole) を加え, 終夜攪拌する. 無機質を濾去したのち, 溶媒を減圧下に留去し, 得られた濃縮物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{AcOEt}-\text{hexane}$ (1: 1) 流出分より**43** (52 mg, 30%) を得, また原料の rengyoxide (**7**) を 37 mg 回収した.

ついで**43** (175 mg, 0.36 mmole) と K_2CO_3 (248 mg, 1.8 mmole) の MeOH (10 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌する. 無機質を濾去したのち溶媒を留去し, 残留物をシリカゲル (15 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$ (4: 1) 流出分より**15** (115 mg, 100%) を得た.

β -Galactosidase を用いた縮合反応による**15**の合成

7 (0.62 g, 3.93 mmole) と**41** (0.25 g, 0.98 mmole) をリン酸緩衝液に溶かし, β -galactosidase (170 mg) を加え, 35° で 3 時間インキュベートする. 反応液を減圧下に濃縮したのち濃縮物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $\text{CH}_2\text{Cl}_2-\text{MeOH}$ (4: 1) 溶出分より, **15** (79 mg, 25%) を得, また**7** (0.54 g) を回収した.

Rengyoside C pentaacetate (**44**)

非結晶性物質; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00, 2.00, 2.03, 2.04, 2.18 (各 3H s, OAc), 3.64 (2H s, $\text{C7}''\text{-H}_2$), 3.5–3.8 (2H m, $\text{C8}'\text{-H}_2$), 4.45 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H), 4.66 (1H m, $\text{C4}'\text{-H}$), 7.02 (2H d, $J=9$ Hz, $\text{C3}''$, $5''\text{-H}$), 7.26 (2H d, $J=9$ Hz, $\text{C2}''$, $6''\text{-H}$); FDMS m/z : 667 (M^++1), 666 (

M⁺), 624 (M⁺-AcOH).

Rengyoside C pentaacetate (44) のアルカリ加水分解

Rengyoside C pentaacetate (44, 0.5 mg) の MeOH 溶液 (0.5 ml) に K₂CO₃ (1 mg) を加え, 室温で 2 時間攪拌する. 反応液を減圧下に濃縮したのち水 (0.5 ml) を加え, 室温で終夜攪拌する. 反応液を再び減圧下に濃縮し, 残留物をシリカゲル (5 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃-MeOH (5:1) 流出分より rengyoside A (Rf 0.36, CHCl₃-MeOH, 4:1) と *p*-hydroxyphenylacetic acid (46, Rf 0.75, CHCl₃-MeOH 4:1) を得, TLC とスペクトルデータを標品のものと比較して同定した.

14; ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.66 (2H t, *J*=7 Hz, C7'-H₂), 3.50 (1H m, C4'-H), 3.76 (2H t, *J*=7 Hz, C8'-H₂), 4.24 (1H d, *J*=7 Hz, C1-H).

46; ¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.66 (2H s, C7-H₂), 6.93 (2H d, *J*=10 Hz, C3, 5-H), 7.22 (2H d, *J*=10 Hz, C2, 6-H), 7.2 (1H m, OH); MS *m/z*: 153 (M⁺+1), 107 (M⁺-CO₂H); TLC: Rf 0.75 (CH₂Cl₂-MeOH, 4:1).

Rengyoside A と *p*-hydroxyphenylacetic acid との縮合

p-Hydroxyphenylacetic acid (46, 304 mg, 2.0 mmole) と oxalylidiimidazole (380 mg, 2.0 mmole) の混合物を DMF (5 ml) に溶かし, 80°にて 2 時間攪拌する. その後, 14 (128 mg, 0.40 mmole) の DMF 溶液 (5 ml) を加え, その混合物を 150°で 7 時間攪拌する. 反応液を減圧下に濃縮し, その残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CH₂Cl₂-*i*PrOH 流分より無色粉末の 16 (35 mg, 12%) を得た.

16; [α]_D -21.9° (c 0.06, *i*PrOH); ¹H NMR (CD₃OD) δ: 1.70 (2H t, *J*=7 Hz, C7'-H₂), 3.67 (2H s, C7''-H₂), 4.02 (1H d, *J*=11 Hz, C6-H), 4.25 (1H d, *J*=11 Hz, C6-H), 4.26 (1H d, *J*=7 Hz, C1-H), 6.73 (2H d, *J*=9 Hz, C3'', 5''-H), 7.02 (2H d, *J*=9 Hz, C2'', 6''-H); FDMS *m/z*: 457 (M⁺+1).

合成した 16 (2 mg) は pyridine (0.4 ml) 中 Ac₂O (0.2 ml) でアセチル化し, 非結晶性物質として 44 (2 mg) を得た.

44; [α]_D -18.0° (c 0.08, CH₂Cl₂); ¹H NMR δ: 1.70 (2H t, *J*=7 Hz, C7'-H₂), 2.01, 2.01, 2.03, 2.04, 2.29 (各 3H s, OAc), 3.64 (2H s, C7-H₂), 3.68 (3H m, C8'-H₂, C5-H), 4.66 (1H m, W_H=20 Hz, C4'-H), 7.03 (2H d, *J*=9 Hz, C2'', 6''-H), 7.25 (2H d, *J*=9 Hz, C3'', 5''-H); FDMS *m/z*: 667 (M⁺+1). このスペクトルデータは天然の rengyoside C pentaacetate のそれと一致した.

Salidroside (11)

非結晶性物質; $[\alpha]_D -27.7^\circ$ (c 0.13, H_2O); 1H NMR (CD_3OD) δ : 2.81 (2H t, $J=7$ Hz, $C7'-H_2$), 3.71 (2H t, $J=7$ Hz, $C8'-H_2$), 4.26 (1H d, $J=7$ Hz, $C1-H$), 6.68 (2H d, $J=8$ Hz, $C2', 6'-H$), 7.01 (2H d, $J=8$ Hz, $C3', 5'-H$); FDMS m/z : 300 (M^+).

Salidroside (11) の酵素加水分解

11 (2 mg) と粗 hesperidinase (1 mg) のクエン酸—リン酸緩衝液 (pH 4.1, 1 ml) を 40° で終夜インキュベートする. 反応液を減圧下に濃縮したのち残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ -MeOH (5: 1) 流分より *p*-hydroxyphenylethanol (51) と glucose を得, TLC により 51 (R_f 0.50, AcOEt-benzene, 1: 1) と glucose (R_f 0.32, MeOH- $CHCl_3$ -HCOOH, 10: 24: 1) を標品と比較して同定した.

第2節 第2章付属実験

p-Hydroxyphenylethanol (51) の $SnCl_4$ を用いたグルコシル化

窒素気流下, $SnCl_4$ (0.59 ml, 5 mmole) と β -glucose pentaacetate (52, 1.65 g, 5 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (10 ml) に 51 (0.69 g, 5 mmole) を加え, それぞれ 3 時間および 6 時間後にさらに $SnCl_4$ (0.30 ml, 2.5 ml) を加える. 20 時間室温で攪拌したのち, 反応液に 5% $NaHCO_3$ 水 (100 ml) を加え, CH_2Cl_2 で抽出する. CH_2Cl_2 層を飽和 $NaCl$ 水で洗浄し, $MgSO_4$ で乾燥したのち溶媒を減圧下に留去する. 得られた粗生成物をシリカゲル (100 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, benzene-AcOEt (6: 1) 流分より 53a (0.50 g, 21%) と 54a (0.14 g, 6%) および 54b (0.14 g, 6%) を得た.

53a; 無色プリズム晶; mp $194-196^\circ$ (MeOH); 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00, 2.00, 2.00, 2.06 (各 3H s, OAc), 2.82 (2H t, $J=7$ Hz, $C7'-H_2$), 3.54 (1H m, $C5-H$), 3.67 (2H t, $J=7$ Hz, $C8'-H_2$), 3.93 (1H dd, $J=12$, 2 Hz, $C6-H$), 4.07 (1H dd, $J=12$, 4 Hz, $C6-H$), 4.96 (1H dd, $J=10$, 10 Hz, $C3-H$), 5.02 (1H d, $J=4$ Hz, $C1-H$), 5.42 (1H dd, $J=10$, 10 Hz, $C4-H$), 5.46 (1H s, OH), 6.74 (2H d, $J=9$ Hz, $C3', 5'-H$), 7.08 (2H d, $J=9$ Hz, $C2', 6'-H$); MS m/z : 467 (M^+), 331, 169, 121 (C_8H_9O , base peak), 120 (C_8H_8O).

54a; 無色油状物; 1H NMR ($CDCl_3$): 1.67 (1H brs, OH), 2.03, 2.04, 2.05, 2.07 (各 3H s, OAc), 2.82 (2H t, $J=7$ Hz, $C7'-H_2$), 3.82 (1H m, $C5-H$), 4.16 (1H dd, $J=12$, 2 Hz, $C6-H$), 4.28 (1H dd, $J=12$, 5 Hz, $C6-H$), 5.0-5.5 (3H m, $C2, 3, 4-H$), 5.51 (1H d, $J=4$ Hz, $C1-H$), 6.96 (2H d, $J=9$ Hz, $C3', 5'-H$), 7.12 (2H d, $J=9$ Hz, $C2', 6'-H$); MS m/z : 467 (M^+), 331, 169 (base peak), 109.

54b; 無色油状物; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.80 (1H brs, OH), 2.02, 2.04, 2.05, 2.07 (各 3H s, OAc), 2.87 (2H t, \underline{J} =7 Hz, C7'-H₂), 3.82 (2H t, \underline{J} =7 Hz, C8'-H₂), 4.22 (1H d, \underline{J} =8 Hz, C1-H), 6.93 (2H d, \underline{J} =9 Hz, C3', 5'-H), 7.13 (2H d, \underline{J} =9 Hz, C2', 6'-H).

p-Methoxyphenylethanol (55) の SnCl_4 を用いたグルコシル化

窒素気流下, β -glucose pentaacetate (**52**, 390 mg, 1 mmole) と SnCl_4 (0.13 ml, 1.1 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (4 ml) を室温で10分間攪拌したのち, **55** (152 mg, 1 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (1 ml) を加え, 21時間攪拌する. 反応液に5% NaHCO_3 水 (10 ml) を加えたのち, CH_2Cl_2 で抽出する. CH_2Cl_2 層を飽和 NaCl 水で洗浄し, MgSO_4 で乾燥したのち溶媒を減圧下に留去する. 残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, benzene-AcOEt (9: 1) 溶出分より**56a** (239 mg, 50%) を無色油状物として得た.

56a; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.00, 2.00, 2.00, 2.06 (各 3H s, OAc), 2.84 (2H t, \underline{J} =7 Hz, C7'-H₂), 3.61 (1H m, C5-H), 3.77 (2H t, \underline{J} =7 Hz, C8'-H₂), 3.77 (3H s, OMe), 3.92 (1H dd, \underline{J} =12, 2 Hz, C6-H), 4.08 (1H dd, \underline{J} =12, 4 Hz, C6-H), 4.97 (1H dd, \underline{J} =10, 10 Hz, C3-H), 5.02 (1H d, \underline{J} =4 Hz, C1-H), 5.44 (1H dd, \underline{J} =10, 10 Hz, C4-H), 6.82 (2H d, \underline{J} =9 Hz, C3', 5'-H), 7.13 (2H d, \underline{J} =9 Hz, C2', 6'-H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ : 20.5 q (OAc), 20.9 q (OAc), 34.9 t (C-7'), 55.2 q (OMe), 61.7 t (C-8'), 67.0 d, (C-4), 68.4 d (C-2), 69.0 t (C-6), 70.2 d (C-3), 70.8 d (C-5), 95.3 d (C-1), 113.8 d (C-3', 5'), 129.9 d (C-2', 6'), 130.6 s (C-1'), 158.2 s (C-4'), 169.5 s (C=O), 170.0 s (C=O), MS m/z : 483 (M^++1), 482 (M^+), 331, 169, 135, 134 (base peak).

α -Bromoglucose tetraacetate (42)

β -Glucose pentaacetate (**52**, 1.95 g, 5 mmole) に30% HBr/AcOH (6 ml) を直接加え, 室温で30分間攪拌する. 反応液に氷水を加えたのち, CH_2Cl_2 で抽出する. CH_2Cl_2 層を飽和 NaCl 水で洗浄し, MgSO_4 で乾燥したのち溶媒を減圧下に留去し, 得られた粗生成物を diisopropyl ether より再結晶し, 無色針状晶**42** (2.04 g, 97%) を得た.

42; mp 68–69°; ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2.03, 2.05, 2.10, 2.10 (各 3H s, OAc), 4.05–4.40 (3H m, C5-H, C6-H₂), 4.83 (1H dd, \underline{J} =10, 4 Hz, C2-H), 5.15 (1H dd, \underline{J} =10, 10 Hz, C4-H), 5.56 (1H dd, \underline{J} =10, 10 Hz, C3-H), 6.60 (1H d, \underline{J} =4 Hz, C1-H).

p-Methoxyphenylethanol (55) の Ag_2CO_3 を用いたグルコシル化

窒素気流中, **55** (0.46 g, 3.0 mmole) と Ag_2CO_3 (0.83 g, 3.0 mmole) の無水 benzene 懸濁液 (10 ml) を1時間攪拌する. α -Acetobromoglucose (**42**, 0.82 g, 2.0 mmole) の無水 benzene

溶液 (5 ml) をすばやく加え、さらに 1 時間攪拌する。無機質を濾別したのち溶媒を減圧下に留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、benzene-AcOEt (8: 1) 流出分より無色油状物**56b** (0.32 g, 35%) を得た。

56b; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.90, 1.98, 2.01, 2.08 (各 3H s, OAc), 2.80 (2H t, $J=7$ Hz, $\text{C}7'\text{-H}_2$), 3.66 (2H t, $J=7$ Hz, $\text{C}8'\text{-H}_2$), 3.76 (3H s, OMe), 4.46 (1H d, $J=7$ Hz, $\text{C}1\text{-H}$), 4.9–5.3 (3H m, $\text{C}2, 3, 4\text{-H}$), 6.78 (2H d, $J=9$ Hz, $\text{C}3', 5'\text{-H}$), 7.07 (2H d, $J=9$ Hz, $\text{C}2', 6'\text{-H}$); MS m/z : 483 (M^++1), 482 (M^+), 331, 169, 135 (base peak), 134.

p-Hydroxyphenylethanol (**51**) の Ag_2CO_3 を用いたグルコシル化

窒素気流中、**51** (0.83 g, 6.0 mmole) と Ag_2CO_3 (2.07 g, 7.5 mmole) の無水 benzene-ether (9: 1, 10 ml) 懸濁液を室温で 1.5 時間攪拌したのち、**42** (2.06 g, 5 mmole) の無水 benzene 溶液 (5 ml) と Ag_2CO_3 (1.66 g, 6 mmole) を加え、終夜攪拌する。無機質を濾去したのち溶媒を減圧下に留去し、得られた残留物をシリカゲル (80 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、hexane-ether (2: 1) 溶出分より無色油状物**53b** (1.72 g, 74%) を得た。

53b; $[\alpha]_{\text{D}} -16.7^\circ$ (c 0.24, MeOH); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.91, 1.98, 2.01, 2.08 (各 3H s, OAc), 2.79 (2H t, $J=7$ Hz, $\text{C}7'\text{-H}_2$), 3.64 (2H t, $J=7$ Hz, $\text{C}8'\text{-H}_2$), 3.68 (1H m, $\text{C}5\text{-H}$), 4.08 (1H d, $J=12$, 2 Hz, $\text{C}6\text{-H}$), 4.22 (1H dd, $J=12$, 4 Hz, $\text{C}6\text{-H}$), 4.45 (1H d, $J=7$ Hz, $\text{C}1\text{-H}$), 4.8–5.2 (3H m, $\text{C}2, 3, 4\text{-H}$), 6.70 (2H d, $J=9$ Hz, $\text{C}3', 5'\text{-H}$), 7.01 (2H d, $J=9$ Hz, $\text{C}2', 6'\text{-H}$).

Salidroside (**11**) への**53b** のアルカリ加水分解

縮合体**53b** (0.77 g, 1.64 mmole) の MeOH 溶液 (10 ml) に K_2CO_3 (2.27 g, 16.4 mmole) を加え、終夜攪拌する。無機質を濾去したのち Amberlite IRA-120 で pH 6 に酸性化し、溶媒を減圧に留去する。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ (4: 1) 流出分より非結晶の**11** (0.49 g, 100%) を得た。

11; $[\alpha]_{\text{D}} -30.0^\circ$ (c 1.78, H_2O); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.82 (2H t, $J=6$ Hz, $\text{C}7'\text{-H}_2$), 3.65 (1H m, $\text{C}5\text{-H}$), 3.80 (2H t, $J=7$ Hz, $\text{C}8'\text{-H}_2$), 4.28 (1H d, $J=7$ Hz, $\text{C}1\text{-H}$), 6.71 (2H d, $J=8$ Hz, $\text{C}3', 5'\text{-H}$), 7.03 (2H d, $J=8$ Hz, $\text{C}2', 6'\text{-H}$); $^{13}\text{C NMR}$ (pyridine- d_5) δ : 35.8 t ($\text{C}-7'$), 62.6 t ($\text{C}-6'$), 71.7 t ($\text{C}-8$), 71.5 d ($\text{C}-4$), 74.9 d ($\text{C}-2$), 78.2 d ($\text{C}-3$), 78.2 d ($\text{C}-5$), 104.4 d ($\text{C}-1$), 116.0 d ($\text{C}-3', 5'$), 129.3 s ($\text{C}-1'$), 130.3 d ($\text{C}-2', 6'$), 157.0 s ($\text{C}-4'$); FDMS m/z : 300 (M^+). このスペクトルデータは天然の salidroside のそれと一致した。

p-Cresol の光増感酸化反応

1) p-Cresol (1.08 g, 10 mmole) と Rose Bengal (100 mg) の MeOH 溶液 (150 ml) を 10 時

間照射する。溶媒を減圧下に留去したのち残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (1: 1) 流分より **59** (0.66 g, 47%) と **60** (0.12 g, 10%), **61** (27 mg) を得た。

59; 無色針状晶; mp 102–104° (CHCl₃-hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H s, Me), 4.22 (1H s, OOH), 6.23 (2H d, *J*=10 Hz, C3, 5-H), 6.97 (2H d, *J*=10 Hz, C2, 6-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 22.7 q (Me), 78.4 s (C-1), 129.7 d (C-3, 5), 150.9 d (C-2, 6), 186.2 s (C=O); MS *m/z*: 124, 108 (base peak), 107, 96.

60; 無色針状晶; mp 74–77° (CHCl₃-hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (3H s, Me), 3.48 (1H brs, OH), 6.05 (2H d, *J*=10 Hz, C3, 5-H), 6.89 (2H d, *J*=10 Hz, C2, 6-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 26.7 q (Me), 66.8 s (C-1), 126.3 d (C-3, 5), 153.8 d (C-2, 6), 186.4 s (C=O); MS *m/z*: 124 (M⁺), 109 (base peak), 97, 82.

61; 無色プリズム晶; mp 110–113° (ether-hexane); ¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.55 (3H s, Me), 2.30 (3H s, Me), 2.90 (1H dd, *J*=17, 4 Hz, C3-H), 2.99 (1H ddd, *J*=17, 4, 1 Hz, C3-H), 4.54 (1H ddd, *J*=4, 3, 2 Hz, C2-H), 5.89 (1H dd, *J*=10, 1 Hz, C5-H), 6.41 (1H dd, *J*=10, 2 Hz, C6-H), 6.67 (1H d, *J*=8 Hz, C12-H), 6.95 (1H brd, *J*=8 Hz, C11-H), 6.98 (1H brs, C9-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ: 20.8 q (Me), 21.4 q (Me), 37.5 t (C-3), 45.0 s (C-7), 86.5 d (C-2), 110.0 d (C-12), 123.1 d (C-9), 125.6 d (C-11), 129.6 d (C-5), 131.0 s (C-8), 132.2 s (C-10), 149.5 d (C-6), 156.6 s (C-13), 194.9 s (C-4); MS *m/z*: 214 (M⁺), 199 (M⁺-Me), 171 (M⁺-Me-CO); HRMS: Calcd for C₁₄H₁₄O₂; 214.0992. Found: 214.0990.

2) *p*-Cresol (1.08 g, 10 mmole) と Rose Bengal (100 mg) の acetone 溶液 (150 ml) を1)と同様に10時間照射する。反応液に Me₂S (1.87 ml, 25 mmole) を加え, 終夜放置する。ついで反応液を減圧下に留去し, 得られた残留物をシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (1: 1) 流出分より **60** (354 mg, 47%) と **61** (28 mg) を得た。

3) *p*-Cresol (1.08 g, 10 mmole) と Rose Bengal (100 mg) の AcOEt 溶液 (150 ml) を10時間照射する。反応液を減圧下に留去し, 残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (1: 1) 溶出分より **59** (44 mg, 3%), **60** (25 mg, 2%) および **61** (16 mg) を得た。

Salidroside (11) の光増感酸化反応

Salidroside (**11**, 0.53 g, 1.76 mmole) と Rose Bengal (50 mg) の MeOH 溶液 (150 ml) を19時間照射する。反応液に Me₂S (0.33 ml, 4.4 mmole) を加え, 終夜攪拌する。反応液を減圧下に留去し, 残留物を Sephadex LH-20 (300 g, MeOH) とシリカゲル (20 g, CHCl₃-MeOH, 6: 1) のカラムクロマトグラフィーに付し, **10** (0.15 g, 27%) を得, **11** (0.38 g) を回収した。

10; 非結晶性物質; $[\alpha]_D -10.5^\circ$ (c 0.42, EtOH); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.02 (2H t, $J=7$ Hz, C7'-H₂), 4.22 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H), 6.10 (2H d, $J=10$ Hz, C3', 5'-H), 6.98 (2H d, $J=10$ Hz, C2', 6'-H); FDMS m/z : 316 (M^+). このスペクトルデータは天然の cornoside のそれと一致した.

p-Hydroxyphenylethanol (**51**) の光増感酸化反応

p-Hydroxyphenylethanol (**51**, 0.69 g, 5 mmole) と Rose Bengal (100 mg) の MeOH 溶液 (150 ml) を10時間照射したのち, Me_2S を加え, 終夜放置する. 反応液を減圧下に濃縮し, 残留物をシリカゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, ether 流分より無色油状の **8** (0.17 g, 22%) を得, **51** (0.10 g) を回収した.

8; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.1-2.4 (2H m, C7-H₂), 2.58 (1H dd, $J=17, 6$ Hz, C5-H), 2.75 (1H dd, $J=17, 5$ Hz, C5-H), 3.95 (2H m, C8-H₂), 4.20 (1H ddd, $J=6, 5, 1.5$ Hz, C6-H), 5.95 (1H d, $J=10$ Hz, C3-H), 6.74 (1H dd, $J=10, 1.5$ Hz, C2-H); MS m/z : 154 (M^+), 110, 83 (base peak). このスペクトルデータは天然の renygolone のそれと一致した.

p-Hydroxyphenylethanol monoacetate (**63**) の光増感酸化反応

p-Hydroxyphenylethanol monoacetate (**63**, 180 mg, 1.0 mmole) と Rose Bengal (10 mg) の MeOH 溶液 (150 ml) を24時間照射する. 反応液を減圧下に濃縮し, 残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (1: 2) 流出分より無色油状の **64** (19 mg, 10%) を得, **63** (50 mg) を回収した.

64; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02 (3H s, OAc), 2.10 (2H t, $J=6$ Hz, C7-H₂), 4.16 (2H t, $J=6$ Hz, C8-H₂), 6.16 (2H d, $J=10$ Hz, C3, 5-H), 6.85 (2H d, $J=10$ Hz, C2, 6-H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 20.9 q (Me), 38.7 t (C-7), 59.6 t (C-8), 68.3 s (C-1), 128.2 d (C-3, 5), 150.2 d (C-2, 6), 170.7 s (C=O), 185.1 (C-4); MS m/z : 154 ($\text{M}^+\text{-Ac}$), 136 ($\text{M}^+\text{-AcOH}$), 109 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_2$), 43 (base peak). このスペクトルデータは天然の hallerone のそれと一致した.

キノール (**60**) の水素添加反応

キノール (**60**, 124 mg, 1 mmole) の MeOH 溶液 (10 ml) に5% Pd-C (50 mg) を加え, 室温で9時間水素添加する. 無機質を濾別したのち反応液を減圧下に濃縮し, 残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, hexane-ether (2: 3) 溶出分より**65** (49 mg, 38%), **66** (24 mg, 14%) および p-cresol (40 mg, 40%) を得た.

65; 無色油状物; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H s, Me), 1.7-2.1 (4H m, C2, 6-H₂), 1.96 (1H brs, OH); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ : 28.9 q (Me), 36.3 t (C-2, 6), 39.7 t (C-3, 5), 67.8 s (C-1),

211.1 s (C-4); MS m/z : 128 (M^+), 110 (M^+-H_2O), 113 (M^+-Me).

66; 無色油状物; 1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22 (3H s, Me), 1.3–1.8 (8H m, C2, 3, 5, 6- H_2), 3.13, 3.17 (各 3H s, OMe); ^{13}C NMR (pyridine- d_5) δ : 29.9 q (Me), 36.3 t (C-2, 6), 39.3 t (C-3, 5), 47.3 q (Me), 47.4 q (Me), 67.8 s (C-1), 100.2 s (C-4); MS m/z : 143 (M^++1), 142 (M^+), 125 (M^+-H_2O+1), 101 (M^+-H_2O-Me).

Cornoside (10) の水素添加反応

Cornoside (**10**, 142 mg, 0.45 mmole) と 5% Pd-C (142 mg) の MeOH 溶液 (30 ml) を 10 気圧, 80° で 7 時間水素添加する. 触媒を濾別後, 反応液を減圧下に濃縮し残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ -MeOH (6: 1) 流出分より **15** (32 mg, 23%) と **67** (34 mg, 21%), **11** (46 mg, 34%) を得た.

15; 非結晶性物質; $[\alpha]_D -10.4^\circ$ (c 0.98, EtOH); 1H NMR (pyridine- d_5) δ : 1.90 (2H t, $J=7$ Hz, C7'- H_2), 2.70 (4H m, C3', 5'- H_2), 3.79 (2H t, $J=7$ Hz, C8'- H_2), 4.25 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H); ^{13}C NMR (pyridine- d_5) δ : 37.5 t (C-2', 6'), 37.7 t (C-7'), 41.9 t (C-3', 5'), 49.6 d (C-5), 62.6 t (C-8'), 66.3 t (C-6), 68.8 s (C-1'), 71.6 d (C-2), 78.4 d (C-3, 4), 104.6 d (C-1), 211.2 s (C-4'); MS m/z : 284 (M^+-2H_2O). このスペクトルデータは天然の rengyoside B のそれと一致した.

67; 非結晶性物質; 1H NMR (CD_3OD) δ : 2.81 (2H t, $J=7$ Hz, C7'- H_2), 3.13, 3.17 (各 3H s, OMe), 4.24 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H); ^{13}C NMR (pyridine- d_5) δ : 34.6 t (C-2', 6'), 34.7 t (C-3', 5'), 35.7 t (C-7'), 47.3 q (OMe), 47.4 q (OMe), 55.1 d (C-5), 62.6 t (C-8'), 66.5 t (C-6), 69.3 s (C-1'), 71.6 d (C-2), 78.4 d (C-3), 78.4 d (C-4), 100.2 s (C-4'), 104.6 d (C-1).

Rengyoside B (15) の $NaBH_4$ 還元

1) Rengyoside B (**15**, 7.0 mg, 0.022 mmole) の MeOH 溶液 (0.3 ml) に $NaBH_4$ (0.8 mg, 0.022 mmole) を加え, 室温で 30 分攪拌する. 反応液に水を加えたのち減圧下に濃縮し, 残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ -MeOH (2: 1) 流出分より **14** (7.1 mg, 100%) を得た.

14; 非結晶性物質; $[\alpha]_D -13.3^\circ$ (c 0.35, MeOH); 1H NMR (CD_3OD) δ : 1.68 (2H t, $J=8$ Hz, C7'- H_2), 3.79 (2H t, $J=8$ Hz, C8'- H_2), 4.23 (1H d, $J=7$ Hz, C1-H). このものはスペクトルデータで天然の rengyoside A と一致した.

2) 氷冷下, ケタール (**67**, 14 mg, 0.040 mmole) の AcOH- H_2O 溶液 (pH 4, 1 ml) に $NaBH_3CN$ (5 mg, 0.079 mmole) を加え, 30 分間室温で攪拌する. 反応液を減圧下に濃縮したのち残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, MeOH- $CHCl_3$

(1:5) 流出分より **14** (9 mg, 70%) を得た.

Rengyoside A (**14**) の酵素加水分解

Rengyoside A (**14**, 7.1 mg, 0.022 mmole) と粗 hesperidinase (5 mg) のクエン酸—リン酸緩衝液 (pH 4, 1 ml) を40°で終夜インキュベートする. 反応液を減圧下に濃縮したのち残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃-MeOH (3: 1) 流出分より無色プリズム晶 (MeOH) **6** (3.5 mg, 99%) を得た.

6; mp 121–123°; ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.68 (2H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 3.54 (1H m, W_H=20 Hz, C4-H), 3.72 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂); MS m/z : 142 (M⁺-H₂O), 115 (M⁺-C₂H₅O). このスペクトルデータおよび TLC は天然の rengyol のものと一致した.

Rengyoside B (**15**) の酵素加水分解

Rengyoside B (**15**, 7.6 mg, 0.024 mmole) と粗 hesperidinase (5 mg) のクエン酸—リン酸緩衝液 (pH 4.1, 1 ml) を終夜40°でインキュベートする. 反応液を減圧下に濃縮したのち残留物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CHCl₃-MeOH (3: 1) 溶出分より無色油状物 **7** (3.8 mg, 100%) を得た.

7; ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.80 (2H t, $J=7$ Hz, C7-H₂), 2.1–2.5 (4H m, C3, 5-H₂), 3.77 (2H t, $J=7$ Hz, C8-H₂). このスペクトルデータは天然の rengyoxide のそれと一致した.

Cornoside (**10**) の酵素加水素分解

Cornoside (**10**, 6.3 mg, 0.020 mmole) と粗 hesperidinase (5 mg) の水溶液 (1 ml) を終夜40°でインキュベートする. 反応液を減圧下に濃縮したのち濃縮物をシリカゲル (10 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CH₂Cl₂-MeOH (9: 1) 流分より無色油状物 **8** (3.0 mg, 97%) を得た.

8; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.1–2.4 (2H m, C7-H₂), 2.65 (1H dd, $J=17, 6$ Hz, C6-H), 2.72 (1H dd, $J=17, 5$ Hz, C5-H), 3.8–4.1 (2H m, C8-H₂), 4.23 (1H m, C6-H), 6.01 (1H d, $J=10$ Hz, C3-H), 6.75 (1H dd, $J=10, 1.5$ Hz, C2-H); MS m/z : 154 (M⁺), 110, 83 (base peak). このスペクトルデータおよび TLC は天然の rengyolone のそれと一致した.

第3節 第3章付属実験

L-Tyrosine の光増感酸化反応

1) L-Tyrosine (5.0 g, 2.74 mmole) と Rose Bengal (500 mg) の0.125%Na₂CO₃ 水溶液 (2.0

ℓ) を40°で20–24時間照射する。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル (150 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに繰り返し付し、CH₂Cl₂–MeOH (9: 1) 流出分より**19** (400–800 mg, 10–20%) を得た。

19; mp 168° (AcOEt); $[\alpha]_D^{25} -138^\circ$ (c 0.71, MeOH); UV (MeOH) nm: 229 (α , β -enone); IR (nujol) cm⁻¹: 3300 (OH), 1670 (α , β -enone); $[\theta]_{229}^{25} -58800$ (MeOH); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 2.40 (1H dd, $J=16$, 6 Hz, C2–H), 2.60 (1H d, $J=18$ Hz, C7–H), 2.66 (1H d, $J=18$ Hz, C7–H), 2.84 (1H dd, $J=16$, 5 Hz, C2–H), 4.06 (1H ddd, $J=6$, 5, 1 Hz, C8–H), 6.07 (1H d, $J=7$ Hz, C5–H), 6.65 (1H dd, $J=10$, 1 Hz, C6–H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 40.7 t (C–2), 45.1 t (C–7), 61.1 d (C–8), 73.0 s (C–3), 128.9 d (C–5), 149.8 d (C–4), 176.5 s (C–1), 198.2 s (C–6); MS m/z : 167 (M⁺), 149 (M⁺–H₂O), 125 (M⁺–C₂H₅O); HRMS: Calcd for C₆H₉O₃N; 167.0583. Found: 167.0594; Anal. Calcd: C₆H₉O₃N; C 57.48, H 5.43, N 8.38. Found: C 56.55, H 5.30, N 8.20.

2) L-Tyrosine (181 mg, 1.0 mmole) と Rose Bengal (50 mg) の0.125% Na₂CO₃ 水 (200 ml) 溶液に70% tBuOOH 水 (0.26 ml, 2.0 mmole) を加え、4時間照射する。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂–MeOH (4: 1) 溶出分より**19** (76 mg, 48%) を得た。

L-Tyrosine の光増感酸化反応の中間体**17**および**83**

L-Tyrosine (500 mg, 2.76 mmole) と Rose Bengal (100 mg) の0.125% Na₂CO₃ 水溶液 (500 ml) に sodium pyruvate (1.25 g, 13.8 mmole) を加え、6時間照射する。反応液に過剰の NaBH₄ (500 mg) を加え、終夜攪拌したのち溶媒を留去し、残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂–MeOH (3: 1) 流出分より**83**の還元体**82** (52 mg, 12%) を、またCH₂Cl₂–MeOH–H₂O (5: 5: 1) 流出分より**17**の還元体 (286 mg, 52%) を得た。

続いて**17**の還元体に Ac₂O (2.5 ml) と pyridine (2.5 ml) を加え、終夜攪拌する。反応液を濃縮したのち濃縮物をシリカゲル (50 mg) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂–MeOH–H₂O (6: 3: 0.5) 流出分よりアセチル体**71** (203 mg) を得た。

82; IR (nujol) cm⁻¹: 3300 (OH); ¹H NMR (pyridine-d₅) δ : 1.5–2.6 (6H m, C2, 3, 7–H₂), 2.71 (3H s, Me), 3.92 (1H dd, $J=11$, 4 Hz, C8–H), 4.5 (1H m, C6–H), 5.93 (1H dd, $J=10$, 1 Hz, C5–H), 6.04 (1H d, $J=10$ Hz, C4–H); MS m/z : 169 (M⁺), 153, 133 (M⁺–2H₂O), 125 (C₆H₇O₂N, base peak), 117 (C₈H₇O₂N).

71; ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (1H dd, $J=12$, 2 Hz, C2–H), 1.67 (1H dd, $J=12$, 3 Hz, C2–H), 2.07 (3H s, OAc), 2.16 (3H s, NAc), 3.80 (3H s, OMe), 4.08 (1H ddd, $J=14$, 4, 1 Hz, C8–H),

4.51 (1H dd, $J=10$, 2 Hz, C1-H), 5.50 (1H dd, $J=10$, 6 Hz, C6-H), 5.74 (1H d, $J=10$ Hz, C5-H), 5.82 (1H dd, $J=10$, 2 Hz, C4-H); MS m/z : 297 (M^+), 238 (M^+-CO_2Me , base peak), 196 (M^+-CO_2Me-Ac), 178 ($M^+-H_2O-Ac-CO_2Me$), 118 (C_8H_8N); HRMS: Calcd for $C_{14}H_{19}O_6N$; 297. 1212. Found: 297. 1233.

DL-Tyrosine の光増感酸化反応

DL-Tyrosine (500 mg, 2.75 mmole) と Rose Bengal (50 mg) の0.125% Na_2CO_3 水溶液 (180 ml) を11時間照射する. 反応液を減圧下に濃縮したのち残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, CH_2Cl_2 -MeOH- H_2O (6: 3: 0.5) 溶出分よりDL-**19** (70 mg, 15%, $[\alpha]_D -0.8^\circ$ (c 0.26, MeOH))を得た.

ラクタム (19) の camphanic acid chloride (72) とのエステル化反応

窒素気流下, **19** (16 mg, 0.096 mmole) と pyridine (11 mg, 0.014 mmole) の CH_2Cl_2 溶液 (5 ml) に大過剰の DMAP (64 mg, 0.52 mmole) と **72** (125 mg, 0.58 mmole) を随時加えながら2日間加熱還流する. 反応液を濃縮し, その残留物をシリカゲル (20 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し, 5% MeOH- CH_2Cl_2 流出分より**73** (28 mg, 85%)を得た.

73; 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 0.98, 1.06, 1.13 (各 3H s, Me), 1.72 (1H ddd, $J=13.5$, 9.3, 4.5 Hz), 1.95 (1H ddd, $J=13.5$, 10.8, 4.5 Hz), 2.06 (1H ddd, $J=13.5$, 9.3, 4.5 Hz), 2.42 (1H ddd, $J=13.5$, 10.8, 4.5 Hz), 2.63 (1H dd, $J=17.1$, 4.8 Hz, C7-H), 3.00 (2H s, C2-H), 3.05 (1H dd, $J=17.1$, 4.8 Hz, C7-H), 4.42 (1H ddd, $J=4.8$, 4.8, 1.2 Hz, C8-H), 6.23 (1H d, $J=10.5$ Hz, C5-H), 6.97 (1H dd, $J=10.5$, 1.2 Hz, C6-H).

DL-ラクタム (19) の camphanic acid chloride (72) とのエステル化反応

窒素気流下, DL-**19** (15 mg, 0.090 mmole) を前述と同様に処理し, 精製したのち**73**, **74** (**1**: **1**, 18 mg, 58%)を得た.

このものの 1H NMR スペクトル ($CDCl_3$) において**74**に対応する明確な化学シフトは次のとおりである. δ : 0.95, 1.06, 1.13 (各 3H s, Me), 4.45 (1H dd, $J=4.8$, 4.8, 1.2 Hz, C8-H), 6.24 (1H d, $J=10.5$ Hz, C5-H), 6.98 (1H dd, $J=10.5$, 1.2 Hz, C6-H).

N-Boc-tyrosine (75) の光増感酸化反応

N-Boc-tyrosine (**75**, 500 mg, 1.78 mmole) と Methylene Blue (50 mg) の0.125% Na_2CO_3 を含む MeOH 溶液 (500 ml) を7時間照射する. 反応後, Me_2S (110 mg, 1.78 mmole) を加え, 終夜攪拌する. 反応溶媒を留去したのち水 (100 ml) を加え, 5% HCl で酸性化 (pH 2)

し、すばやく AcOEt 層を水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥したのち溶媒を留去する。残留物をシリカゲル (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt (少量の AcOH を含む) 流出分より原料の **75** (285 mg) を回収し、CH₂Cl₂-MeOH-AcOH (9: 1: 0.1) 流出分より **76, 77** (2: **1**, 144 mg, 27%) を得た。

76, 77; IR (nujol) cm⁻¹: 3400 (OH), 1680 (α, β -enone), 1550 (NHCO₂); MS m/z : 252 (M⁺-CO₂H), 197 (M⁺-C₅H₈O₂), 153 (M⁺-C₆H₈O₄), 135 (M⁺-C₆H₁₀O₅).

76; ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.42 (9H s, Me), 2.36 (1H d, $J=14$ Hz, C2-H), 2.59 (1H dd, $J=14, 9$ Hz, C2-H), 2.60 (1H dd, $J=17, 10$ Hz, C7-H), 2.89 (1H dd, $J=17, 6$ Hz, C7-H), 4.23 (1H dd, $J=10, 6$ Hz, C8-H), 4.42 (1H dd, $J=6, 3$ Hz, C1-H), 5.93 (1H d, $J=10$ Hz, C5-H), 6.77 (1H d, $J=10$ Hz, C4-H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ : 29.6 q (Me), 41.5 t (C-2), 44.0 t (C-7), 50.7 d (C-8), 68.5 d (C-1), 78.3 s (C-3), 83.0 s (OCMe₃), 130.2 d (C-5), 151.9 d (C-4), 156.9 d (C-4), 156.7 s (ester), 181.8 s (carboxyl), 199.7 s (C-6).

77; ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.49 (9H s, Me), 2.34 (1H dd, $J=14, 3$ Hz, C2-H), 2.56 (1H dd, $J=17, 10$ Hz, C7-H), 2.57 (1H dd, $J=14, 6$ Hz, C2-H), 2.88 (1H dd, $J=17, 6$ Hz, C7-H), 4.17 (1H dd, $J=10, 6$ Hz, C8-H), 4.42 (1H dd, $J=6, 3$ Hz, C1-H), 5.93 (1H d, $J=10$ Hz, C5-H), 6.77 (1H d, $J=10$ Hz, C4-H); ¹³C NMR (CD₃OD) δ : 29.6 q (Me), 42.5 t (C-2), 43.4 t (C-7), 64.1 d (C-8), 68.0 d (C-1), 77.6 s (C-3), 82.6 s (OCMe₃), 130.2 d (C-5), 151.9 d (C-4), 156.7 s (ester), 181.8 s (carboxyl), 200.0 s (C-6).

Proline (**78**) の光増感酸化反応

Proline (**78**, 50 mg, 0.43 mmole) と Rose Bengal (50 mg) の水溶液の (190 ml) に NaOH を加え、pH 10 にし、5 時間照射する。続いて過剰の FDNB を加え、4 時間室温で攪拌する。反応液を CH₂Cl₂ で抽出し、飽和 NaCl 水で洗浄したのち MgSO₄ で乾燥する。溶媒を留去したのちシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt-hexane (1: 2) 流出分より黄色粗結晶 **80** (95 mg, 82%) を得た。

80; ¹H NMR (CD₃OD) δ : (2H oct, $J=8$ Hz, C2-H₂), 2.72 (2H t, $J=8$ Hz, C1-H₂), 3.49 (2H dt, $J=8$ Hz, C3-H₂), 7.01 (1H d, $J=10$ Hz, C6'-H), 8.28 (1H dd, $J=10, 3$ Hz, C5'-H), 8.60 (1H brs, C4-H), 9.12 (1H d, $J=3$ Hz, C3'-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 21.0 t (C-2), 40.8 t (C-1), 42.7 t (C-3), 114.0 d (C-6'), 124.2 d (C-3'), 130.4 d (C-5'), 136.1 s (C-2'), 148.2 s (C-4', 1'), 200.6 s (CHO); MS m/z : 253 (M⁺), 196 (base peak).

Proline (**78**) の光増感酸化反応

Proline (**78**, 50 mg, 0.43 mole) と Rose Bengal (50 mg) の水溶液 (190 ml) を減圧下超音波

処理して脱気したのち、NaOHを加え pH 11にし、5時間照射する。(この場合はO₂ガスを通気せず、N₂ガスを通気する)反応液に過剰のFDNBを加え、さらに6時間室温で攪拌する。反応液を前述のように処理し、**80** (18 mg, 17%)を得た。

ラクタム (**19**) の水素添加反応

ラクタム (**19**, 76 mg, 0.45 mmole) の MeOH (20 ml) 溶液に5% Pd-C (50 mg) を加え、室温で4時間水素添加する。触媒を濾去したのち反応液を濃縮し、濃縮物をシリカゲル (25 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-MeOH (9: 1) 溶出分より無色油状の**84** (77 mg, 100%) を得た。

84; $[\alpha]_D -17.8^\circ$ (c 0.77, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD, 9: 1) δ : 2.0–2.4 (4H m, C4, 5-H₂), 2.45 (1H dd, $J=18, 6$ Hz, C7-H), 2.57 (1H d, $J=18$ Hz, C2-H), 2.60 (1H d, $J=18$ Hz, C2-H), 2.73 (1H dd, $J=18, 5$ Hz, C7-H), 3.90 (1H dd, $J=6, 5$ Hz, C8-H); ¹³C NMR (pyridine-d₅) δ : 34.5 t (C-4), 35.8 t (C-5), 43.6 t (C-7), 46.4 t (C-2), 62.0 d (C-8), 73.6 s (C-3), 175.4 s (C-1), 209.9 s (C-6); MS m/z : 169 (M⁺), 151 (M⁺-H₂O), 149, 141, 123, 112; HRMS: Calcd for C₈H₁₁O₃N; 169. 0739. Found: 169. 0736.

ケトン (**84**) の NaBH₄ 還元

ケトン (**84**, 435 mg, 2.57 mmole) の MeOH (30 ml) 溶液に NaBH₄ (490 mg, 12.9 mmole) を加え、室温で1時間攪拌する。反応液を AcOH で処理し、pH 4 まで酸性化したのち溶媒を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル (30 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-MeOH (4: 1) 流出分より**85**と**86** (4: 1, 427 mg, 84%)を得た。

85; IR (nujol) cm⁻¹: 3300 (OH), 1670 (amide); ¹H NMR (CD₃OD) δ : 1.5–2.3 (4H m, C4, 5-H₂), 2.53 (1H d, $J=18$ Hz, C7-H), 2.59 (1H d, $J=18$ Hz, C2-H), 2.26 (1H d, $J=18$ Hz, C2-H), 2.84 (1H d, $J=18$ Hz, C7-H), 3.83 (1H m, C6-H), 4.11 (1H t, $J=6$ Hz, C8-H); MS m/z : 171 (M⁺), 153 (M⁺-H₂O), 135 (M⁺-2H₂O), 99 (base peak); HRMS: Calcd for C₈H₁₃O₃N; 171. 0895. Found: 171. 0931.

得られた**85**, **86**をそのまま Ac₂O-pyridine (1: 2, 3 ml) で処理し、終夜攪拌したのち溶媒を減圧下に濃縮する。濃縮物をシリカゲル (40 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに付し、CH₂Cl₂-MeOH (9: 1) 溶出分より**87**と**88**の混合物 (520 mg, 96%)を得た。このものは AcOEt で再結晶することにより**87** (240 mg) を無色プリズム晶として得た。

87; mp 196–198° (AcOEt); $[\alpha]_D +22.0^\circ$ (c 0.20, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ : 1.3–2.4 (6H m, C4, 5, 7-H₂), 2.26 (1H d, $J=17$ Hz, C2-H), 2.53 (1H d, $J=17$ Hz, C2-H), 3.50 (1H ddd, $J=9, 6, 2$ Hz, C8-H), 4.76 (1H m, C6-H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ : 21.1 q (Me), 27.5 t (C-4), 31.8 t

(C-5), 35.5 t (C-7), 44.3 t (C-2), 60.1 d (C-8), 69.3 d (C-6), 74.2 s (C3-H), 170.3 s (C=O), 175.8 s (C-1); MS m/z : 213 (M^+), 170 (M^+-Ac), 153 (M^+-AcOH), 135 ($M^+-AcOH-H_2O$), 99 (base peak).

アセテート (87, 88) のアルカリ加水分解

アセテート (87, 88) (2.98 g, 17.4 mmole) の水溶液 (80 ml) に NaOH (3.48 g, 87.0 mmole) を加え, 80° で 4 時間加熱攪拌する. 反応液に 10% HCl を加え, 中性にしたのちさらに AcOH で処理して pH 4 まで酸性化する. 溶媒を留去したのち残留物を活性炭 (50 g) を用いたカラムクロマトグラフィーに繰り返し付し, MeOH 流分よりエピマーの混合物 89 (1.48 g, 45%) を得, 原料の 85, 86 (4 : 1, 184 mg) を回収した.

89; 1H NMR (D_2O) δ : 1.4–2.0 (6H m, C3, 5, 6- H_2), 2.43 (2H s, C7- H_2), 3.17 (1H m, C2-H), 3.78 (4/5H m, $W_H=20$ Hz, C4-H), 4.05 (1/5H m, $W_H=9$ Hz, C4-H). MS m/z : 189 (M^+), 171 (M^+-H_2O), 153 (M^+-2H_2O).

γ -アミノ酸 (89) のクロム酸酸化

アミノ酸 (89, 60 mg, 0.32 mmole) の水溶液 (20 ml) に 1% CrO_3 (1.0 ml) を徐々に加え, 2.5 時間攪拌する. 反応液を飽和 $NaHSO_3$ 水で処理したのち溶媒を留去し, シリカゲル (30 g) を用いたカラクロマトグラフィーに付し, CH_2Cl_2 -MeOH (4 : 1) 流出分より 90 (34 mg, 58%) を得た.

90; UV (MeOH) nm: 219 (ϵ 4280), 260 (ϵ 1480); 1H NMR (CD_3OD) δ : 1.5–2.0 (4H m, C5, 6- H_2), 2.33 (2H s, C7- H_2), 3.63 (2H s, C3- H_2); MS m/z : 186 (M^+), 171 ($C_8H_7O_4$), 153, 135, 122 ($C_7H_6O_2$), 121 ($C_7H_5O_2$).

ケトン (90) の LAH 還元

ケトン (90, 0.10 mmole, 19 mg) を ether (10 ml) に溶かし, LAH (2 mg, 0.53 mmole) を加え, 終夜加熱還流する. 過剰の LAH を水飽和 ether で処理したのち溶媒を留去し, シリカゲル (20 g) を用いたカラクロマトグラフィーに付し, CH_2Cl_2 -MeOH (4 : 1) 流出分より 13 (3.4 mg, 20%) を得た.

13; $[\alpha]_D -1.67^\circ$ (c 0.34, MeOH); 1H NMR (CD_3OD) δ : 1.70 (2H t, $J=8$ Hz, C7- H_2), 3.54 (1H m, C4-H), 3.72 (2H t, $J=8$ Hz, C8- H_2), 3.78 (1H m, C2-H); MS m/z : 156, 140 (M^+-2H_2O), 122 (base peak).

13 はアセチル化反応により triacetate (36) とし, クロマトグラフィーで精製することにより得た.

36; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.02, 2.02, 2.10 (各 3H s, OAc), 4.20 (2H t, $J=8$ Hz, C8-H₂), 4.7 (2H m, C2, 4-H); MS m/z : 302 (M^+), 182 (M^+-2AcOH). このスペクトルデータは天然の *suspenol triacetate* のそれと一致した。また, **13** を benzoyl chloride で処理することにより *tribenzoate* (**40**, $[\alpha]_{\text{D}} +21.6^\circ$ (c 0.12, CH_2Cl_2)) を得た。

引用文献

- 1) T. Taniguchi, F. Hirata and O. Hayaishi, *J. Biol. Chem.*, **252**, 2774 (1977).
- 2) G. O. Schenk and K. Collnick, *J. Chim. Phys.*, **55**, 892 (1958).
- 3) A. U. Kahn, P. Gebauer and L. P. Hager, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 5195 (1983).
- 4) N. Murakami, *Yakugaku Zasshi*, **77**, 403 (1957).
- 5) N. Murakami, *Yakugaku Zasshi*, **77**, 437 (1957).
- 6) S. Kunimine and S. Suzuki, *Yakugaku Zasshi*, **57**, 902 (1942); S. Kunimine and S. Wada, *ibid.*, **58**, 572 (1943).
- 7) S. Nishibe, M. Chiba and S. Hisada, *Yakugaku Zasshi*, **97**, 1134 (1977); M. Chiba, S. Hisada and S. Nishibe, *Shoyakugaku Zasshi*, **32**, 194 (1978).
- 8) S. Nishibe, M. Chiba and S. Hisada, *Shoyakugaku Zasshi*, **31**, 131 (1977); M. Chiba, H. Tsukamoto, S. Hisada and S. Nishibe, *ibid.*, **33**, 150 (1979).
- 9) H. Inouye and T. Nishioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 497 (1973).
- 10) C. Lien, *Yao Hsueh Hsueh Pao*, **8**, 241 (1960).
- 11) 三川 潮, 木下 武司, 鮫島 三枝子, 高木 重和, 秋山 敏行, 片岡 良友, 大塚 英昭, 海老塚 豊, 第2回天然薬物の開発と応用シンポジウム, 京都, 1978年.
- 12) T. Nikaido, T. Ohmoto, T. Kinoshita, U. Sankawa, S. Nishibe and S. Hisada, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3586 (1981).
- 13) H. Kanatani, J. Tanimoto, K. Hidaka, H. Kohda, K. Yamasaki, T. Kurokawa and S. Ishibashi, *Planta Med.*, **47**, 182 (1985).
- 14) Y. Kimura, H. Okuda, S. Nishibe and S. Arichi, *ibid.*, **49**, 148 (1987).
- 15) S. Nishibe, S. Kitagawa, S. Hisada, H. Baba, S. Yasui, T. Narita and K. Yoshioka, *J. Pharmacobio-Dyn.*, **10**, s-48 (1987).
- 16) K. Endo, K. Takahashi, T. Abe and H. Hikino, *Heterocycles*, **16**, 1311 (1981); *idem*, *ibid.*, **19**, 261 (1982).

- 17) K. Endo and H. Hikino, Heterocycles, **19**, 2033 (1982).
- 18) K. Endo and H. Hikino, Can. J. Chem., **62**, 2011 (1984).
- 19) K. Endo and H. Hikino, 未発表データ.
- 20) J. G. Levin and D. B. Sprinson, J. Biol. Chem., **239**, 1142 (1964); H. Morell, M. J. Clark, P. F. Knowles and D. B. Sprinson, ibid., **242**, 82 (1967).
- 21) A. C. Neish, Can. J. Botany, **37**, 1085 (1959).
- 22) K. Endo, K. Seya and H. Hikino, Tetrahedron, **43**, 2681 (1987).
- 23) K. Seya, K. Endo and H. Hikino, Phytochemistry, **28** (1989) in press.
- 24) K. Endo, K. Seya and H. Hikino, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 934 (1988).
- 25) K. Endo, K. Seya and H. Hikino, Tetrahedron, **45** (1989), in press.
- 26) K. Endo, K. Seya and H. Hikino, 第29回天然有機化合物討論会講演要旨集, **29**, 660 (1987); Chem. Abstracts, **109**, 110788 q (1988).
- 27) E. Breitmaier and W. Voelter, ¹³C NMR Spectroscopy. 2nd ed. Verlag Chemie, New York, 1978, p 210.
- 28) E. Keinan and Y. Mazur, J. Org. Chem., **43**, 1020 (1978).
- 29) K. Endo, K. Seya and H. Hikino, 未発表データ.
- 30) H. Liu and K. Nakanishi, J. Am. Chem. Soc., **104**, 1178 (1982).
- 31) N. Mitsuo, H. takeichi and T. Satoh, Chem. Pharm. Bull., **32**, 1183 (1984).
- 32) W. Koenigs and E. Knorr, Ber., **34**, 957 (1901); A. T. Troshchenko and A. M. Juodvirshis, Khim. Prir. Soedin., **5**, 256 (1969).
- 33) A. H. Haines, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem., **33**, 11 (1976).
- 34) Y. Tsuda and Md. E. Haque, Chem. Pharm. Bull., **31**, 1437 (1983).
- 35) S. Murata, Chem. Lett., 1819 (1983).
- 36) R. U. Lemieux and W. P. Shyluk, Can. J. Chem., **31**, 528 (1953); K. Honma, K. Nakazima, T. Uematsu and A. Hamada, Chem. Pharm. Bull., **24**, 394 (1976).
- 37) I. Saito, Y. Chujo, H. Shimazu, M. Yamada, T. Matsuura and H. J. Cahnmann, J. Amer. Chem. Soc., **97**, 5272 (1975).
- 38) D. H. R. Barton, A. M. Defflorin and O. E. Edwards, J. Chem. Soc., 530 (1956); C. G. Haynes, A. H. Turner and W. A. Waters, ibid., 2823 (1956); T. Kametani and K. Ogasawara, Chem. Pharm. Bull., **16**, 1138 (1968).
- 39) H. Taguchi, U. Sankawa and S. Shibata, ibid., **17**, 2054 (1969); A. Penttila and H. M. Fales, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 656 (1966).
- 40) I. Messana, M. Sperandei, G. Multari, C. Galeffi and G. B. Marini-Bettolo,

- Phytochemistry, **23**, 2617 (1984).
- 41) J. F. Young, J. A. Osborn, F. H. Jardine and G. Wilkinson, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 131 (1965); A. J. Birch and K. A. M. Walker, Tetrahedron Lett., 3457 (1967); E. Piers and K. F. Cheng, Can. J. Chem., **46**, 377 (1968).
- 42) H. Hara, Nogei Kagaku Kaishi, **34**, 493 (1960).
- 43) H. S. Raper, Biochem. J., **21**, 89 (1927).
- 44) F. G. Carmona, F. G. Canovas, J. L. Iborra and J. A. Lozano, Biochim. Biophys. Acta, **717**, 124 (1982); A. Palumbo, M. d'Ischia, G. Misuraca, G. Prota and T. M. Schultz, ibid., **964**, 193 (1988).
- 45) F. Khuong-Huu, D. Herlem and Y. Hubert-Brierre, Tetrahedron Lett., 359 (1975).
- 46) R. K. Jeffrey, J. Biol. Chem., **261**, 13546 (1986).
- 47) T. J. Dougherty, G. Lawrence and J. H. kaufman, D. Boyle, K. R. Weishaupt and A. Goldfarb, J. Natl. Cancer Inst., **62**, 231 (1979).
- 48) K. Endo, K. Seya and H. Hikino, 未発表データ.